

明 細 書

質量分析システム

5 技術分野

本発明は、質量分析装置を用いた質量分析スペクトルの解析システムに係り、ポリペプチド、糖などの生体高分子の化学構造を高精度かつ効率的に同定するために、測定の実時間内で最適な質量分析フローを自動判定するシステムに関するものである。

10

背景技術

一般的な質量分析法では、測定対象の試料をイオン化した後、生成された様々なイオンを質量分析装置に送り込み、イオンの質量数 m 、価数 z の比である質量対電荷比 m/z 毎に、イオン強度を測定する。この結果得られたマススペクトルは、各質量対電荷比 m/z 値に対する、測定されたイオン強度のピーク（イオンピーク）からなる。このように、試料をイオン化した、そのものを質量分析することを MS^1 と呼ぶ。多段解離が可能なタンデム型質量分析装置では、 MS^1 で検出されたイオンピークのうち、ある特定の質量対電荷比 m/z の値を有するイオンピークを選定して（選択したイオン種を親イオンと呼ぶ）、更に、そのイオンを、ガス分子との衝突等により解離分解し、生成した解離イオン種に対して、質量分析して、同様にマススペクトルが得られる。ここで、親イオンを n 段解離して、その解離イオン種を質量分析することを MS^{n+1} と呼ぶ。このように、タンデム型質量分析装置では、親イオンを多段（1段、2段、…、 n 段）に解離させ、各段階で生成したイオン種の質量数を分析する（ MS^2 、 MS^3 、…、 MS^{n+1} ）。

25

（１）タンデム分析可能な質量分析装置のほとんどの場合、 MS^2 分析する際の親イオンを MS^1 におけるイオンピークから選択する際、強度の高いイオンピークの順に、（例えば、強度の上位10位以内のイオ

ンピークを) 親イオンとして選択して、解離、質量分析 (MS^2) する、データディペンデント (Data Dependent) 機能を有する。

5 (2) Finnigan社製のイオントラップ型質量分析装置では、 MS^2 分析する際の親イオンを MS^1 におけるイオンピークから選択する際、ユーザが予め指定した質量対電荷比 m/z 値を持つイオン種を、親イオンとして選択回避する、ダイナミックイクスクルージョン (Dynamic Exclusion) 機能を備えている。

(3) 測定されたイオン種と計測済みイオン種の一致度の判定に関する公知例としては、特許文献 1、2 が挙げられる。

10 特許文献 1 特開 2 0 0 1 - 2 4 9 1 1 4 号公報

特許文献 2 特開平 1 0 - 1 4 2 1 9 6 号公報

15 特許文献 1 では、1 段目のスペクトルデータ内の特徴的なピークとそれに対応するイオン種の 2 段目のスペクトルデータをデータベースに格納する。以後の測定において、前記データベース中の 2 段目のスペクトルデータに対して、測定対象試料の 2 段目の質量分析により得られたスペクトルデータと比較して、一致度を検証する。最も一致度の高いデータ成分を比較結果として出力する。

20 特許文献 2 では、多段解離測定において、測定中に試料注入処理を挟まずに連続測定することで、 MS^n と MS^{n+1} データ間の注入によるイオン強度変動を回避する。これにより、標準試料の添加が不要となり、効率的な定量分析が可能としている。 MS^n と MS^{n+1} データ分析において、既に収集した指定イオンデータと一致するか否かにより、 MS^{n+1} に戻るもしくは、次の MS^1 測定を実施する。

25 レビューズ オブ モダン フィジックス 第 62 巻 (1990 年) 第 531-540 項 (Reviews of Modern Physics, Vol. 62 (1990) pp531-540) には、イオントラップに関する基本的な記載が見られる。このイオントラップの基本的構成の断面図を第 1 5 図に示す。四重極イオントラップは、二つのエンドキャップ電極と一つのリング電極から構成される。そして、これらの電極に高周波電圧を印加することにより、これ

らの電極間の中心部に四重極電界を形成し、気体状イオンを三次元的にトラップすることができる。高周波電圧を連続的に変化させることにより、排出されるイオンの質量を走査できる。また、四重極ポールは平行な四本のポールから構成される。そして、高周波電圧を電極に印加することにより、電極の中心部において気体状イオンを二次元的に閉じ込めることができる。また、印加する高周波電圧を調整することにより、特定の質量のイオンを排出したり、逆に特定の質量のイオンのみを閉じ込めることができる。

また、米国特許第Re. 34000号に記載のように、四重極イオントラップではタンデム質量分析 (MS/MS) を行うことができる。この装置では、MS/MSの直前に分析不要のイオンを排出する。すなわち、分析不要のイオンの除去は1次質量分析の前に行われるものではない。そして、そのイオンに共鳴する高周波電圧を印加し運動エネルギーを増加させる。以上の操作により、残留分子との衝突誘起解離 (CID: Collision Induced Dissociation) による解離イオン (フラグメントイオン) が生成され、そのフラグメントイオンを質量分析 (タンデム質量分析) することにより、フラグメントイオンの質量を決定することができる。この場合、先ず、CIDを施さない質量分析 (1次質量分析) を行い、タンデム質量分析 (MS/MS、あるいは、2次質量分析) の対象とするイオンを決定する必要がある。また、同様の操作により、特定の解離イオンに対して更なるタンデム質量分析 (MS_n) を行うこともできる。

さて、最近、タンパク質の網羅的な解析に、質量分析法が多用されている。アナリティカル ケミストリー 第73巻 (2001年) 第5683-5690項 (Analytical Chemistry, Vol. 73 (2001) pp5683-5690) には、ショットガン解析と呼ばれる分析例が記載されている。この手法では、タンパク質を酵素消化して調製したペプチド混合物を液体クロマトグラフで分離し、分離サンプルを四重極イオントラップ質量分析装置によりタンデム質量分析する。決定したイオンの質量、及び、フラグメ

ントイオンの質量に対して、タンパク質あるいは遺伝子のデータベースで検索を行い、タンパク質の同定を行う。ペプチド混合物の種類が多
5 多い場合には、液体クロマトグラフで必ずしも各ペプチドが完全に分離されない。そのため、質量分析装置には複数種のペプチドが同時に導入されることがある。そこで、データ依存分析（Data-dependent analysis）と呼ぶ自動タンデム分析が必要となっている。即ち、液体クロマトグラフで分離される分離サンプルのバンド幅が1分程度のオーダーであり、一度にタンデム質量分析を施すことができるイオンは5種類ほどに限定される。データ依存分析の設定にも依存するが、イオン強度
10 の高いイオンを優先的にタンデム質量分析することが多い。

また、サーモフィニガン社製四重極イオントラップ質量分析装置（LCQ）の技術資料（www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Articles/articlesFile_10918.pdf）には、ダイナミック・イクスクルージョン機能の説明がある。
15 分析を開始する前に、タンデム質量分析したくない分析対象外イオンの質量を入力し、リストを作成する。この操作により、質量値をリストに記載されたイオンをデータ依存分析（タンデム質量分析）の対象から外すことが可能である。この機能を用いる場合は、先ずCIDを施さない通常の質量分析を行い、検出されるイオンの質量を決定する。
20 次に、検出イオンの中からタンデム質量分析の対象とするイオンの優先順位を決定するが、この際にリストに記載されたイオンをデータ依存分析（タンデム質量分析）の対象から外すというものである。

発明の開示

25 （１）「従来の技術」の（１）に示すデータディペンデント（Data Dependent）機能では、多量に発現する蛋白質、或いは、蛋白質由来のペプチドを優先的にタンデム分析することになる為、既に同定された蛋白質やペプチドに対して、重複して計測する可能性が高い。これは、計測時間と試料の無駄につながる。これまでは、多量に発現する

蛋白質中心に分析されてきたが、今後、病変蛋白質など微量な蛋白質の分析に移行してくると考えられる。データディペンデント (Data Dependent) 機能によると、微量な蛋白質を詳細にタンデム分析することは困難である。

- 5 (2) 「従来の技術」の (2) に示すダイナミックイクスクルージョン (Dynamic Exclusion) 機能では、ユーザが予め指定した質量対電荷比 m/z 値を持つイオン種か否かを、質量対電荷比 m/z 値によって判定している為、質量対電荷比 m/z 値が同じでも、イオンの質量数 m や価数 z が異なるイオン種に対しても同様に、 MS^2 分析のターゲットから排除されてしまう可能性がある。
- 10

- これを回避する為には、予め指定したイオン種か否かを判定する際、各イオンピークの質量対電荷比 m/z はマスペクトルから明らかであるが、質量対電荷比 m/z 値から判定するのではなく、各イオンピークの価数 z 、質量数 m から判定する必要がある。このとき、この
- 15 各イオンピークの価数 z 、質量数 m を、測定中の実時間で算出することが必要となる。

- 前記特許1及び2においては、 MS^n データ分析には、データベース等との照合により、特定イオン種の同定を実施する。前記特許1及び2においても、データベース上の登録値は、質量対電荷比 m/z 値であり、必ずしも質量数 m 自体が使用されていない、もしくは、1価イオン ($z=1$) を前提としていた。また、 MS 分析から質量対電荷比 m/z の測定値以外の情報 (例えば、価数 z 、質量数 m の個別の特性データ) が使用されることはなく、必ずしも、効率的イオン選定のために適切な情報を使用していなかった。
- 20

- 25 (3) ペプチド鎖を構成するアミノ酸残基数を K とし、アミノ酸の種類を 20 とすると、可能なアミノ酸配列の数は 20^K にもなる。これに、アミノ酸側鎖の化学修飾を考えると、その数は更に増大する。更に、アミノ酸残基数が増大すると、ペプチド鎖の同位体の数も増大する。特に、小さなペプチド鎖においては、同位体ピークの強度は小さ

いが、大きなペプチド鎖となると、同位体ピーク強度の方が増大する。同位体ピークを次の解離測定のプロイオン種と設定すると、最終的に行う蛋白質データベース検索・照合の精度が極端に低下して、大きなペプチドでは、データ処理が困難となる。

- 5 上記の課題を解決するためには、 MS^n の各段階において、 MS^n スペクトルに含まれる情報を有効に活用し、次の分析内容の判定、 MS^{n+1} 分析を実施する際のプロイオンの選定を、測定の実時間内に、高効率、かつ、高精度に実施する必要がある。

- 10 また、質量分析装置に同時に導入される混合物サンプルの中で、タンデム質量分析を施すことができるサンプルの数は限られている。特に、先述のショットガン解析などでは夾雑成分が多いため、イオン強度が低くタンデム質量分析を施すことができないイオンが存在する
15 場合が多い。そのため、分析したい微量サンプルのタンデム質量分析ができないという問題がある。データ依存分析を用いても、イオン強度の高いイオンを優先的にタンデム質量分析するため、分析対象外の
20 イオンのみ分析することがあるためである。先述のダイナミック・イクスクルージョンが有効なのは、分析対象とする必要がない物質が予め既知の場合に限られる。未知の夾雑成分が多量に混入している場合には、分析したい微量サンプルのタンデム質量分析ができないことがある。

以上より本発明は、1次質量分析前に分析対象イオン、または分析対象イオンと共に分析対象外イオンを選択する機構を有することにより、未知の夾雑成分が多量に混入している場合にも分析したい微量サンプルについて分析可能なタンデム質量分析の提供を目的とする。

- 25 本発明では、タンデム分析可能な質量分析装置において、前記の課題(1)－(3)を解決するため、主に以下の(1)－(5)の手段を採用し、ターゲットイオンを $n-1$ 回解離し、質量分析して得られたマススペクトル(MS^n)を、測定の実時間内に高速解析し、次の分析内容を判定するシステムである。

(1) マススペクトル (MS^n) における各イオンピークに対して、高速に同位体ピークか否かを判定する。

(2) 同位体ピーク判定された場合、同位体ピーク間の間隔 $1/z$ から、当該イオンピークの価数 z 、イオンピークの質量数 m を算出し、この質量数 m に基づき、予め指定されたイオン種と一致するか否かを判定する。

(3) 質量分析装置の前段に液体クロマトグラフィー (LC) が設置されている場合、質量数 m が同じであるが異なる構造を持つイオン種間を区別する為、LCの保持時間 (リテンションタイム) も、判定材料に用いる。

(4) 測定を重複させない為、一度測定されたペプチドや、既に同定された蛋白質由来のペプチドの、質量数やリテンションタイムのデータを質量分析システム内臓の内部データベースに格納し、マススペクトル (MS^n) における各イオンピークに対して、一致するか否かを高速判定する。

(5) 次の分析のターゲットを選定する際、同位体ピークを避ける。

また、上記課題は以下の構成により達成される。

(1) 分析対象候補物質のデータが記録された第1のデータベースと、分析対象でないイオンを排除するための高周波電圧を印加する高周波電源とを用い、1次質量分析の前に第1のデータベースにリストされていない分析対象でないイオンを、もしくは分析対象候補外物質のデータが記録された第2のデータベースのデータと一致する分析対象外イオンを高周波電圧により排除してから質量分析を行う。このことにより、分析対象外イオンからの悪影響を受けることがなくなり、分析対象イオンを質量分析で検出することができる。

(2) または、1次質量分析の後で、かつ残留分子との衝突誘起解離 (CID) などによる解離過程及び解離イオンの質量分析 (ダンドム質量分析) の前に、分析対象候補物質のデータが記録された第1のデータベースにリストされた分析対象イオンを選択し、選択されたイオン

を対象にCIDを施し、タンデム質量分析を行う。その結果、微量にしか存在しない分析対象イオンも、確実にタンデム質量分析を施すことが可能となる。

(3) さらに、(1) と (2) を組み合わせた構成としても勿論よい。

5

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の第一実施例による質量分析フローの自動判定処理の流れの概略図である。

10 第2図は、本発明の第一実施例による質量分析データを計測する質量分析システム全体の概略図である。

第3A図、第3B図及び第3C図は、多段解離質量分析フローの一例である。

第4図は、本発明の、内部データベース自動格納の処理内容の概略図である。

15 第5図は、本発明の、内部データベース格納内容の概略図である。

第6図は、本発明の、同位体ピーク判定処理内容の概略図である。

第7図は、本発明の、同位体ピーク判定処理における、推定同位体列挙過程の概略図である。

20 第8図は、本発明の、同位体ピーク判定処理における、価数、質量数の算出過程の概略図である。

第9A図は、生体内のアミノ酸20種の出現確率、及び、ペプチド鎖状での質量数を示す。

第9B図は、本発明の、同位体ピーク判定処理における、同位体ピーク強度分布算出及び最終同位体ピーク判定過程の概略図である。

25 第10図は、本発明の、同位体ピーク判定処理の結果による、各ピークの m/z 、 m 、 z 及び、包含同位体数の表示例である。

第11図は、本発明の、第1図、第12図、第13図、第14図、第20図に示す処理を、質量分析計測中の実時間内で実施する場合の実施タイミングの一例である。

第 1 2 図は、本発明の第二実施例による質量分析フローの自動判定処理の概略図である。

第 1 3 図は、本発明の第三実施例による質量分析フローの自動判定処理の概略図である。

5 第 1 4 図は、本発明の第四実施例による質量分析フローの自動判定処理の概略図である。

第 1 5 図は、質量数に応じた、同位体ピークの強度分布パターンを表す。

10 第 1 6 図は、本発明の第五実施例における同位体判定処理内容の概略図である。

第 1 7 図は、本発明の第六実施例における、タンデム質量分析の親イオン選択の概略図である。

第 1 8 図は、本発明の第七実施例における、同一の m/z 値を持つ複数イオン種の同位体パターン例である。

15 第 1 9 図は、本発明の第八実施例における、同位体標識時の、次のタンデム質量分析ターゲット選定の概念図である。

第 2 0 図は、本発明の第九実施例による質量分析フローの自動判定処理の概略図である。

20 第 2 1 図は、本発明の第十実施例における、次のタンデム質量分析ターゲット選定の概念図である。

第 2 2 図は、本発明の第十一実施例による、質量分析システム全体の概略図である。

第 2 3 図は、本発明の第十二実施例による、質量分析システム全体の概略図である。

25 第 2 4 図は、本発明の第十三実施例による、質量分析システム全体の概略図である。

第 2 5 図は、本発明の第十四実施例による、質量分析システム全体の概略図である。

第 2 6 図は、本発明の第十五実施例による、質量分析フローの自動

判定処理の概略図である。

第 27 図は、本発明の第十五実施例における、内部データベースの概略図である。

5 第 28 図は、本発明の第十五実施例における、質量分析データの quality 評価の概念図である。

第 29 図は、本発明の第十六実施例における、内部データベースのデータ処理の概念図である。

第 30 図は、本発明の第十六実施例による、質量分析フローの自動判定処理の概略図である。

10 第 31 図は、本発明の第十七実施例における、 MS^2 データと MS^n ($n \geq 3$) データの加算処理の概念図である。

第 32 図は、本発明の第十八実施例における、異なる解離方法を用いたデータの加算処理の概念図である。

15 第 33 図は、本発明の第十九実施例における、複数のマススペクトルデータの加算処理条件変化の概念図である。

第 34 図は、本発明の第二十実施例による、同位体ピーク強度のモノアイソトピックピーク強度への加算処理の概念図である。

第 35 A 図は、従来におけるタンパク質解析およびタンパク質同定の典型的フローの概念図である。

20 第 35 B 図は、本発明の第二十二実施例におけるタンパク質解析およびタンパク質同定のフローの概念図である。

第 36 図は、本発明の第二十二実施例におけるシステム処理判定フロー図である。

第 37 図は、本発明の第二十二実施例の解析結果の例である。

25 第 38 図は、本発明の第二十三実施例におけるシステム処理判定フロー図である。

第 39 図は、本発明の第二十四実施例におけるシステム処理判定フロー図である。

第 40 図は、本発明の第二十五実施例におけるピーク群の概念図で

ある。

第 4 1 図は、本発明の第二十五実施例におけるシステム処理判定フロー図である。

5 第 4 2 図は、本発明の第二十五実施例におけるシステム処理判定フロー図である。

第 4 3 図は、本発明の第一実施例における装置構成例を示す図である。

第 4 4 図は、本発明の第一実施例における装置構成例を示す図である。

10 第 4 5 図は、本発明の第一実施例における装置構成例を示す図である。

第 4 6 図は、本発明の一実施例に基づく質量分析システムのシステム構成図。

15 第 4 7 図は、本発明の別の一実施例に基づく質量分析システムの分析フローの例。

第 4 8 図は、本発明のさらに別の一実施例に基づく質量分析システムの分析フローの例。

第 4 9 図は、本発明のさらにまた別の一実施例に基づく質量分析システムの分析フローの例。

20 第 5 0 図は、本発明の別の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

第 5 1 図は、リニアトラップを用いた本発明の別の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

25 第 5 2 図は、四重極イオントラップ質量分析計を用いた本発明の別の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

第 5 3 図は、イオントラップにおけるイオンのトラップに関する模式図。

第 5 4 図は、イオン源にMALDIを用いた本発明の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

第55図は、イオン源にMALDIを用いた本発明の別の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

第56図は、イオン源にMALDIを用いた本発明のさらに別の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

5 第57図は、本発明のさらに別の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

第58図は、本発明のさらにまた別の一実施例に基づく質量分析システムの装置構成図。

10 第59図は、本発明のさらにまた別の一実施例に基づく質量分析システムより得られた質量スペクトルの例。

第60図は、四重極イオントラップの従来例の断面図。

発明を実施するための最良の形態

以下、図面を参照し、本発明の実施例について説明する。

15 まず、第一の実施例について説明する。第1図は、本発明の第一の実施例である質量分析システムにおける分析内容を自動判定処理するフロー図である。質量分析データ1とは、第2図に示す質量分析システム19において計測されたデータである。質量分析装置19では、分析対象の試料は、液体クロマトグラフィーなどの前処理系11で前処理
20 される。例えば、大元の試料であるタンパク質である場合、前処理系11にて、消化酵素によりポリペプチドの大きさに分解され、ガスクロマトグラフィー（GC）又は液体クロマトグラフィー（LC）により分離・分画される。以下、前処理系11での分離・分画系としてLCを採用した場合の例を示す。試料の分離・分画の後、イオン化部12でイ
25 オン化され、質量分析部13で、イオンの質量対電荷比 m/z に応じて分離される。ここで、 m はイオン質量、 z はイオンの帯電価数である。分離されたイオンは、イオン検出部14で検出され、データ処理部15でデータ整理・処理され、その分析結果である質量分析データ1は表示部16にて表示される。この一連の質量分析過程 - 試料のイオン化、

試料イオンビームの質量分析部13への輸送及び入射、質量分離過程、及び、イオン検出、データ処理 - の全体を制御部17で制御している。

質量分析方法には、試料をイオン化してそのまま分析する方法（MS分析法）と、特定の試料イオン（親イオン）を質量選択し、それを解離させて生成した解離イオンを質量分析するタンデム質量分析法がある。タンデム質量分析法には、解離イオンの中から、特定の質量対電荷比を持つイオン（前駆イオン）を選択し、更に、その前駆イオンを解離し、その際生成した解離イオンの質量分析を行うといったように、解離・質量分析を多段に行う（ MS^n ）機能もある。つまり、大元である試料中の物質の質量分析分布をマススペクトルデータ（ MS^1 ）として計測後、ある m/z 値を持つ親イオンを選択し、それを解離し、得られた解離イオンの質量分析データ（ MS^2 ）を計測後、 MS^2 データのうち、選択された前駆イオンを更に解離し、得られた解離イオンの質量分析データ（ MS^3 ）を計測するといったように、解離・質量分析を多段に行う（ MS^n （ $n \geq 3$ ））。各解離段階毎に、解離前の状態である前駆体イオンの分子構造情報が得られ、前駆体イオンの構造推定に非常に有効である。これら前駆体の構造情報が詳細になるほど、大元の構造である親イオン構造を推定する際の推定精度が向上する。

本実施例では、前駆イオンの解離方法として、まず、ヘリウムなどのバッファーガスと衝突させて解離させる衝突解離（Collision Induced Dissociation）法を採用した場合について言及する。衝突解離する為には、ヘリウムガスなどの中性ガスが必要となる為、第2図に示すように、衝突解離するためのコリジョンセル（collision cell）13Aとして、質量分析部13とは別に設けている場合もあるが、質量分析部13に中性ガスを充満させて、質量分析部13内で衝突解離させてもよい。その場合、コリジョンセル13Aは不要になる。また、解離手段として、低エネルギーの電子を照射し、親イオンに多量に低エネルギー電子を捕獲させることにより、ターゲットイオンを解離させる電子捕獲解離（Electron Capture Dissociation）を採用しても良い。

第3A図に、従来手法による、タンデム質量分析のフローの自動判定法を示す。試料中の物質の質量分析分布である MS^1 におけるスペクトルの中から、さらに、解離し、質量分析するターゲット（親イオン）を選択する際、従来は、強度の高いピークの順に選択され、 MS^2 以降の前駆イオン選択時でも、同様に、高い強度のイオンピークが選択されてきた。このようなタンデム質量分析のフローの自動判定法では、例えば、試料がタンパク質の場合、多量に発現するタンパク質から酵素分解されたペプチドイオンが、タンデム質量分析のターゲットになりやすくなる。従って、多量に発現するタンパク質ばかりを、重複して分析する可能性が高くなる。

そこで、本発明では、予め指定したタンパク質を酵素分解した際に生成が予想される全ペプチドの質量数 m や、LCのリテンションタイム（保持時間）が、計測された MS^1 の各イオンピークの値と一致するか否かを判定し、それに基づいて、計測中の実時間（例えば、100msec, 10msec, 5msec, 1msecのいずれかの時間内）で次のタンデム質量分析のターゲットとなる親イオンを自動判定する。例えば、多量に発現するタンパク質Aを既に計測・同定し、未計測の微量のタンパク質のみをタンデム質量分析したい場合、第4図に示すように、同定済みタンパク質として、予め指定されたタンパク質Aのアミノ酸配列に対し、酵素消化によって切断されて生成されると予想されるペプチドを列挙する。この際、ユーザがユーザ入力部18にて予め入力した、前処理系11で使用した消化酵素の種類に基づいて、アミノ酸の切断の仕方を変更する。例えば、ユーザが前処理系11で消化酵素として、トリプシンを選択した場合、タンパク質のアミノ酸配列におえる切断の特徴として、アミノ酸配列にアルギニン（R）、或いは、リジン（K）がある場合、そのC末端側に結合されているアミノ酸との間の結合が切断される。但し、例外として、R又はKのC末端側にプロリン（P）が結合されている場合は、その結合は切れない。つまり、切断されたペプチドの特徴として、常に、C末端のアミノ酸はR又はKとなり、大

元のタンパク質のアミノ酸配列においてN末端のアミノ酸がPである場合を除いては、N末端のアミノ酸はPとはならない。このような切断ルールは、消化酵素によって異なる。消化切断の例として、タンパク質Aがヒトミオグロビンの場合を示す。第4図に示すアミノ酸配列を持つ、ヒトミオグロビンをトリプシン酵素消化した際には、上記のトリプシン酵素消化の切断ルールに基づいて、第4図に示される22種のペプチドの生成が予想される。このように、消化酵素の切断ルールに応じた、切断ペプチドを導出し、導出された各ペプチドに対し、アミノ酸配列及び質量数を求めて、内部データベース10に格納する。

ここで、第3B図に示す、「予め或いは測定中に指定したイオン種」として、上記のように導出した、ユーザ指定のタンパク質由来のペプチドイオンとすると、既にその特性データ（質量数や、LCのリテンションタイムデータがあればリテンションタイムデータ等）が内部データベース10に格納されている為、計測されたばかりのMS¹データを高速で解読し、内部データベース10の格納データとある裕度で一致しているかどうかを次の測定までの準備時間内（例えば、100msec, 10msec, 5msec, 1msecのいずれかの時間内）に検索し、内部データベース10の格納データとある裕度で一致していないイオン種のピークのうち、強度の高い順に次のタンデム分析であるMS²の親イオンとして選択し、それを解離して得られた解離イオンを質量分析するMS²分析に進む。

ここで、例えば、MS¹データに出現したピークが全て内部データベース10の格納データとある裕度で一致した場合は、MS²分析の親イオンとして該当するピークが無いと判定し、次の分析として、MS²分析に進まず、MS¹分析の計測に自動的に進む。従って、本実施例によれば、多量に発現するタンパク質や一度計測・同定したタンパク質を予め指定し、そのタンパク質由来のペプチドの特性データ（質量数やLCのリテンションタイム等）を内部データベース10に格納した場合、多量に発現するタンパク質由来ペプチドは、次のタンデム分析のターゲットから回避される為、比較的強度の低いイオンピークもタンデム質量

分析のターゲットとなる可能性が高くなる。つまり、従来のように、高強度イオンを中心にタンデム分析する場合に比べ、本実施例によれば、同定されるタンパク質の数の増加が期待できる。

ここで、内部データベース10に特性データを格納する対象物質として、多量に発現するタンパク質や一度計測・同定したタンパク質由来のペプチドとしたが、第5図に示すように、一度、 MS^n ($n \geq 2$) 分析まで実施したイオン種（ペプチドや糖鎖や修飾構造付きペプチドや化学物質）の特性データを、計測中に随時、内部データベース10に格納し、同じイオン種のタンデム分析の重複を回避することもできる。また、本実施例によれば、ノイズや不純物由来のイオン種の特性データを内部データベース10に格納して、ノイズや不純物のタンデム質量分析（ MS^n ）を回避することも可能となる。ノイズや不純物由来イオン種の指定は、ユーザが予め実施しても良く、或いは、測定中にノイズと判定されたものを内部データベース10に測定中に自動的に格納しても良い。

ここで、ユーザ入力部18にて、ユーザは、消化酵素の種類その他、同位体ピーク判定必要性の有無や、内部データベースとの照合・検索の必要性の有無や内部データベースとの照合・検索におけるデータ一致性を判定する為の裕度、親イオン選定時の分解能などを予め入力することが出来る。

さらに、本実施例では、予め、或いは、測定中に指定するイオン種の特性データとして、質量対電荷比 m/z ではなく、質量数を用いることを特徴とする。内部データベース10の格納データと照合する特性データとして質量対電荷比 m/z を利用すると、 m/z 値が一致し、イオン種の質量数 m 、価数 z が異なるイオン種も、タンデム質量分析のターゲットとしての選択を回避されてしまう。本実施例のように、照合するデータとして質量数 m を利用すれば、 m/z 値が一致し、イオン種の質量数 m 、価数 z が異なるイオン種も識別でき、より高精度にタンデム質量分析のターゲットの選択が可能となる。また、同じイオン

種（質量数 m が同じ）で、価数 z が異なり、 m/z 値が異なる場合でも、同じイオン種として判定され、何度もタンデム質量分析のターゲットとして選択されることを回避することも可能となる。ここで、質量数 m が同じで価数 z の異なるものは別のイオン種として、タンデム質量分析の対象としても良い。

さらに、質量数 m が同じで、異なるイオン種も存在することから、前処理11における LC のリテンションタイムのデータも、内部データベース10に格納し、利用しても良い。試料が LC カラムを通過する際、物質の化学的性質により LC カラムへの吸着と脱着の平衡定数が異なるため、カラムから出てくる時間（リテンションタイム、或いは、保持時間）が異なる。この点を利用して、質量数 m が同じで、異なるイオン種場合でも、化学構造や化学的性質が異なれば、LC のリテンションタイムも異なり、区別することが可能となる。従って、本実施例によると、質量数や LC のリテンションタイム等のよりイオン種を特定できるデータに基づいて、予め、或いは、測定中に指定したイオン種か否かの判定をするため、タンデム質量分析したいターゲットのみの分析を高精度に実施でき、計測の無駄無く、ユーザが求める解析データを得ることが可能となる。

ここでは、特性データの内容について言及する。第5図に示すように、 MS^n ($n \geq 2$) 分析まで実施したイオン種（ペプチドや糖鎖や修飾構造付きペプチドや化学物質やノイズや不純物由来物質）に対しては、質量数 m 、価数 z 、質量対電荷比 m/z 、LC の保持時間 τ 、イオン強度、分析条件等が特性データとして格納される。ここで、質量数 m は、質量数 m を導出する際に参照したイオン種のピークが同位体ピークを伴っている場合は、同位体を含まないピークの質量数である。また、分析条件とは、質量分析装置の運転条件（電極への印加電圧値や分析シーケンスなど）や、当該イオン種に対して実施されたタンデム分析 MS^n ($n \geq 2$) の n の値、測定日時や使用した LC 或いは GC のカラム番号などである。この他、LC 或いは GC の溶媒或いは移動相比

率や、LC 或いは GC の流量やグラジエントや、2 次元 LC を用いる場合は 1 次元 LC のイオン交換にて分割されたサンプルの番号や、MADLI イオン源を用いる場合の試料プレートにおけるスポット位置や番号や座標や、格納された特性データと一致したイオン種に対する対処内容（つまり、格納された特性データと一致したイオン種を、 MS^n ($n \geq 2$) 分析のターゲットとして回避するか、或いは、 MS^n ($n \geq 2$) 分析のターゲットとして優先選定するか、或いは、質量分析系にイオンを入射させる際、又は、入射させる以前に除去するかの対処内容) なども、内部データベース 10 に格納しても良い。格納された特性データと一致したイオン種に対する対処内容は、ユーザ指定などによりイオン種毎に指定してもよい。ここで、格納された特性データと一致したイオン種に対する対処内容として、試料を質量分析系に入射時或いは入射させる以前に除去すると指定した場合、イオントラップ（第 22b 図）やリニアトラップ（第 24b 図）のように、イオン溜め込み部や機能を備えている場合、イオンをイオン溜め込み部に入射させる際に、除去したいイオン種を共鳴排出させる補助電圧を重畳印加するなど（第 22b 図や第 24b 図）、イオン溜め込み部にトラップされないようにするなどの方法を備えても良い。特に、非常に強度が高い分析不要イオン等は、「質量分析系にイオンを入射させる際、又は、入射させる以前に除去する」として、内部データベースに登録すると、大量の不純物イオンの溜め込みを回避できる為、低強度イオンの高効率に溜め込むことが出来、低強度イオンの高精度分析が期待できる。

また、格納された特性データと一致したイオン種に対する対処内容（つまり、格納された特性データと一致したイオン種を、 MS^n ($n \geq 2$) 分析のターゲットとして回避するか、或いは、 MS^n ($n \geq 2$) 分析のターゲットとして優先選定するか、或いは、質量分析系にイオンを入射させる際、又は、入射させる以前に除去するかの対処内容) に応じて、予め、内部データベースを分割あるいは層状構造にしても良い。

第 43 図に、本発明の質量分析システムの一実施例に基づく装置構成

図を示す。質量分析装置は四重極イオントラップ-飛行時間型質量分析装置である。液体クロマトグラフなどの液体分離部37により分離されたサンプル溶液は、イオン源（イオン化部）12に導入され、エレクトロスプレーイオン化法やソニックスプレーイオン化法などの噴霧イオン化法により、気体状イオンに変換される。生成された気体状イオンは、細孔31より差動排気部32に導入される。さらに、細孔33より高真空部34に導入され、気体状イオンは多重極ポールなどで構成されるイオン輸送部35を通過し、イオントラップ20に導入される。イオントラップ20には高周波電圧が高周波電源36より供給され、四重極電界によりイオントラップ20の中心部に気体状イオンはトラップされる。イオントラップ20にトラップさせたくないイオン（分析対象外イオン）に対しては、そのイオンをイオン輸送部35で排除するように、イオン輸送部の多重極ポールに高周波電圧を印加することができる。また、イオン輸送部35に多重極ポールが使用されない場合には、イオントラップ20で分析対象外イオンを共鳴排出などにより排除し、それ以外のイオンをトラップする高周波電圧がイオントラップ20に印加される。一定時間トラップされた気体状イオンは、電氣的な力により右方に輸送され、飛行時間型質量分析計21のイオン加速部38に導入される。イオン加速部38では、導入された気体状イオンに対し、特定のタイミングでパルス状の高電圧を印加し、気体状イオンを特定の運動エネルギーになるまで加速する。加速された気体状イオンはリフレクター39により軌道の変更を受け、エネルギー収束されて、検出器40で検出される。イオン加速部38から検出器40に至るイオン軌道の長さは一定であり、イオン速度はイオンの m/z （質量/電荷数）が大きいほど低い。そのため、検出器40には m/z の低いイオンから順次検出される。検出器40の出力は情報処理部に導入され、イオン検出時間に基づいてイオンの m/z が決定される。このようにして得られた1次質量分析（ MS^1 ）結果より、2次質量分析（ MS^2 ）の対象とするイオンの優先順位を情報処理部（データ処理部15）で決定する。次に、イオントラップ

20に導入されるイオンの中から2次質量分析 (MS^2) の対象とするイオンだけを単離 (アイソレーション) するための高周波電圧をイオントラップ20に印加するため、情報処理部 (データ処理部15) から高周波電源36に指示が出される。さらに、単離イオンをCIDなどで解離するための指示が情報処理部 (データ処理部15) から高周波電源36に出され、解離したフラグメントイオンがイオントラップ20に生成される。フラグメントイオンは、電氣的な力により右方に輸送され、飛行時間型質量分析計21のイオン加速部38に導入される。イオン加速部38では、導入された気体状イオンに対し、特定のタイミングでパルス状の高電圧を印加し、気体状イオンを特定の運動エネルギーになるまで加速する。加速された気体状イオンはリフレクター39により軌道の変更を受け、検出器40で検出される。検出器40の出力は情報処理部 (データ処理部15) に導入され、イオン検出時間に基づいてイオンの m/z が決定される。このようにして、2次質量分析が実現する。一定数の優先順位付けされた2次質量分析対象イオンは、その優先順位に従い、順次2次質量分析が行われる。

イオントラップ20には、四重極イオントラップの代わりに、第44図に示すような四重極ポールから構成されるリニアトラップ22を用いても構わない。四重極イオントラップと比較して、リニアトラップは同等の機能を有するが、一度にトラップできるイオンの量を増加させることができる点が特徴的である。リニアトラップには、分析対象外イオンを除去し、分析対象とするイオンはトラップできる高周波電圧を印加する。

また、第45図に示すように、質量分析計は四重極イオントラップ質量分析計だけにすることも可能である。液体クロマトグラフなどの液体分離部37により分離されたサンプル溶液は、イオン源12に導入され、気体状イオンに変換される。生成された気体状イオンは、細孔31より差動排気部32に導入される。さらに、細孔33より高真空部34に設置されたイオン輸送部35を通過し、イオントラップ20に導入される。イン

トラップ20には高周波電圧が高周波電源より供給され、イオントラップ20の中心部に気体状イオンはトラップされる。イオントラップ20には、分析対象外イオンを除去し、分析対象とするイオンはトラップできる高周波電圧が印加される。一定時間トラップされた気体状イオンは、イオントラップ20に印加される高周波電圧を連続的に変化させることにより、イオンの m/z に応じてイオントラップ20より排出され、検出器40で検出される。検出器40の出力は情報処理部に導入され、イオン検出時間によりイオンの m/z を決定（1次質量分析）することができる。さらに、2次質量分析を行うこともできる。飛行時間型質量分析計に比較して、四重極イオントラップでは質量分析範囲や質量分解能、質量精度は低い、装置が小型化でき、高感度な分析が可能である。

以上の第43、44、45図に示された実施例においては、情報処理部からの指示を受けて高周波電源からの高周波電圧を印加することにより、分析対象外イオンを1次質量分析前に除去し、分析したい微量成分について確実に質量分析が行われる。特に第44図に示されたリニアトラップを用いる場合には、リニアトラップは例えば四重極イオントラップと比較してトラップ可能な容量が8倍程度から2桁程度高いものであるため、微量成分をより確実に質量分析することができる。

また、LCの保持時間 τ は、計測毎に多少変動する可能性があるため、試料に、既に内部データベースに格納されている、少なくとも1種類以上の基準物質を包含し、その基準物質の保持時間と、実測の基準物質の保持時間とを比較し、その差異 $\Delta\tau$ を導出し、その他のイオン種の保持時間に対しても、 $\Delta\tau$ を利用して、自動的に補正・校正させても良い。このとき、LCの保持時間 τ が、計測毎に変動する場合でも、内部データベースに格納した保持時間を利用して、次のタンデム分析 MS^n ($n \geq 2$) のターゲットイオン種を安定して選定可能となる。

また、質量対電荷比 m/z 値において、測定開始からの経過時間によって、マス軸（質量対電荷比 m/z 値）が変動する場合がある。これを

回避する為、 m/z 値が既知である、少なくとも1種類以上の基準物質を試料に含み、基準物質が複数の場合は、LCやGCの保持時間の異なる基準物質を選定し、実測された基準物質の m/z 値と、既知である m/z 値とを比較することにより、測定開始からの経過時間によって変動する m/z 値を自動的に補正・校正する機能を有してもよい。このとき、 m/z 値が自動補正されている為、MSデータの計測結果からペプチドやタンパク質同定する際など、擬陽性配列の列挙を抑制することが可能となる。但し、この機能に関しては、全ての計測が終了後、後処理的に実施しても良い。

- 10 また、 $n=1$ のタンデム質量分析、つまり、 MS^1 までの分析しかしていないイオン種に対し、今後の測定において MS^2 分析のターゲットとする為には、内部データベース10には登録しないようにする。つまり、内部データベース10に格納対象となるイオン種は、タンデム分析 MS^n ($n \geq 2$)を実施したイオン種となる。また、このとき、物質名や構造が既知である場合、それらの情報も内部データベース10に格納する。
- 15 また、ペプチドに対して、修飾構造が付加していると判定された場合は、その種類と付加部分（アミノ酸配列の中で、修飾構造が付加していたアミノ酸）も内部データベース10に格納しても良い。一度計測・同定したタンパク質由来のペプチドに対しては、ペプチドのアミノ酸配列、元のタンパク質名、質量数 m 、価数 z 、質量対電荷比 m/z 、LCの保持時間 τ 、イオン強度、分析条件等が特性データとして格納される。これらのデータは、計測中あるいは計測後、自動的に内部データベース10に格納される。これらのデータの内部データベース10への格納処理は、測定が実施されている実時間内に、随時実施するのが望ましいが、処理量が多い場合、例えば、タンパク質由来のペプチドの導出などが発生する場合、測定の実時間内で実施しなくても良い。
- 20 25

また、ここで、上記には、タンデム質量分析を回避したいイオン種の特性データを、内部データベース10に格納し、内部データベース10の格納データと一致したイオン種をタンデム質量分析のターゲット

から外していたが、タンデム質量分析を実施したいイオン種の特性データを、内部データベース10に格納し、内部データベース10の格納データと一致したイオン種をタンデム質量分析のターゲットとして選定してもよい。

- 5 また、本発明の特徴である、予め、或いは、測定中に指定したイオン種の特性データとして、イオン種の質量対電荷比 m/z 値ではなく、イオン種の質量数 m を参照する為には、MSスペクトルデータが得られてからの、次の分析までの準備時間或いは移行時間内（例えば、100msec、10msec、5msec、1msecのいずれかの時間内）に得られた計測データを解析する必要がある。質量分析データ(MS^n)1は、質量対電荷比 m/z の値に対するイオン強度を表す為、得られる計測データは、質量対電荷比 m/z である。この質量対電荷比 m/z から、イオン種の質量数 m を導出する方法として、本実施例では、第1図に示すように、マススペクトルに対し、ピーク判定2を実施し、ピークと判定された
- 10 N_p 個のピークに対して、同位体ピーク判定3を実施する。第6図に、同位体ピーク判定3の処理内容を示す。まず、ピークのスペクトルデータ ($x=m/z$, $y=強度$)に対して、同位体推定ピークの列挙3-1、各イオンピークの価数、質量数の算出3-2、同位体ピーク強度分布算出及び最終同位体ピーク判定3-3の処理を実施する。同位体推定ピークの列
- 15 挙3-1の内容としては、ピーク i (x_i, y_i)とピーク $i+1$ ($x_{i+1}(>x_i), y_{i+1}$)間の間隔 $\Delta(m/z)_i = x_{i+1} - x_i$ が、 $\Delta(m/z)_i < 1.1$ となる場合、ピーク $i+1$ は、ピーク i に対して、同位体1つを多く含む同位体ピークの可能性ありと推定し、 $\Delta(m/z)_i \geq 1.1$ となる場合は、ピーク $i+1$ は、ピーク i に対して、同位体を含まないピークと判定する。同位体推定ピークの列
- 20 挙3-1の例を第7図に示す。 P_{1-0} のピークに対して、各々 $\Delta m/z=1.0$ ずつ離れた、 P_{1-1} 、 P_{1-2} 、 P_{1-3} の3つのピークが同位体ピークと推定される。同様に、 P_{2-0} のピークに対する同位体推定ピークは P_{2-1} 、 P_{3-0} のピークに対する同位体推定ピークは P_{3-1} 、 P_{3-2} 、 P_{3-3} と推定される。次に、各イオンピークの価数、質量数の算出3-2について、第8図を用いて説明
- 25

する。試料がペプチドやタンパク質の場合は、構成元素は、C、O、N、
 H、Sに限られる。自然存在比とペプチド内での包含数を考えると、炭
 素Cの同位体数が多くなる。 C^{12} とその同位体である C^{13} との間の質量数
 差は、 $1.003354 \approx 1.0$ [Da]である。従って、ピーク $i+1$ は、ピーク i
 5 の同位体ピークと推定された場合、ピーク i (x_i, y_i) とピーク
 $i+1$ ($x_{i+1} (>x_i), y_{i+1}$) 間の、計測された間隔 ($\Delta(m/z)_i \approx 1.0$ [Da]/ z)
 から、イオン種の価数 z を求めることができる ((1) 式)。このとき、
 $1/\Delta(m/z)$ は必ずしも整数化されないため、四捨五入のような処理を
 施して整数化する。また、イオンが中性状態のときの質量数を m_p とす
 10 ると、中性状態の質量数 m_p にプロトンイオンの質量数分 (価数 \times 質量
 数 mH) を加算した質量数となる ((2) 式)。

$$z = 1 / \Delta(m/z) \quad (1)$$

$$m/z = (m_p + z \times mH) / z \quad (2)$$

従って、(1)、(2) 式より、各イオンピークの価数、及び中性状態
 15 での質量数 m_p を求めることが出来る。第7図で用いた例では、第8図
 に示すように、 $m/z=500$ [Da]である P_{1-0} のイオンピークの価数 z は1、
 質量数 $m=499$ 、 $m/z=513$ である P_{2-0} のイオンピークの価数 z は1、質量数
 $m=512$ [Da]、 $m/z=520$ である P_{3-0} のイオンピークの価数 z は2、質量数
 $m=1038$ [Da]となる。上記の同位体ピーク判定方法により、各イオン
 20 ピークの質量数、価数を求めてもよく、また、イオンピークの強度が
 ある程度高い場合 (例えば、強度 ≥ 1000 など) に限り、次に記述する
 ように、同位体無しのピークと同位体ピークの強度分布から、更に詳
 細に判定しても良い。

同位体ピーク強度分布算出及び最終同位体ピーク判定3-3の処理内
 25 容として、第9A図、第9B図を用いて説明する。例えば、試料が、タン
 パク質やペプチド等のアミノ酸配列の場合、アミノ酸の構成元素は、
 C、O、N、H、Sに限られ、タンパク質データベース (Swiss Prot) から
 導出された20種の各アミノ酸の出現確率、及び、各アミノ酸の質量数
 を第9A図に示す。但し、アミノ酸の質量数は、ペプチド鎖状のアミノ

酸（-NH-CR⁰-CO-）の質量数である。ここで、R⁰とは、アミノ酸種によって異なる残鎖のことである。これらのデータから、アミノ酸の平均質量数(111.1807[Da])、及び、それを構成する各構成元素数の平均値 nC、nO、nN、nH、nSが求まる。それらを、第9B図中の表Aに示す。

- 5 つまり、タンパク質やペプチドを表Aに示した、質量数111.1807[Da]の平均アミノ酸から構成されると仮定して、タンパク質やペプチドの質量数mから、C、O、N、H、Sの構成元素数の概算数Nc、No、Nn、Nh、Nsが各々求まる。次に、同位体ピークの強度分布を導出する。表Bに各同位体元素の存在比を示す。各同位体元素のうち、存在比が最も高いのはC¹³である。そこで、同位体C¹³のみを考慮する場合、包含される同位体数がNisのときの同位体ピーク強度は次式で算出できる。

$$P_{Nis} = [N_c C_{Nis} \cdot pC(1)^{(Nc-Nis)} \cdot pC(2)^{Nis}] \times pH(1)^{Nh} \cdot pN(1)^{Nn} \cdot pO(1)^{No} \cdot pS(1)^{Ns} \quad (3)$$

- ここで、pC(1)、pC(2)、pH(1)、pN(1)、pO(1)、pS(1)は、表B中の存在比を表す。(3)式を用いて、質量数に応じた同位体ピークの強度分布の算出例を第15図に示す。このように、過程3-2により算出した質量数mから求めた同位体ピークの強度分布と、過程3-1において、推定された同位体ピークの強度分布との比較を行い、推定された同位体ピークの同位体無しピークに対する強度比が50%未満の誤差で一致する場合、推定同位体ピークを同位体ピークと最終判定し、推定された同位体ピークの同位体無しピークに対する強度比が50%以上異なる場合、その推定同位体ピークは同位体ピークと判定しない。第7図で用いた例では、第9B図に示すように、同位体ピークの強度分布を考慮し、推定同位体ピークのうち、最終的に同位体ピークで無いと判定されたのは、m/z=513であるP₂₋₀と、Δ(m/z)=1.0離れ、強度がP₂₋₀より高い、推定同位体ピークP₂₋₁である。以上のような同位体ピーク判定処理3により、得られたデータである、各イオンピークの価数z、中性状態の質量数m、同位体ピークか否か、及び、包含された同位体数Nisの情報に対して、ファイル出力、或いは、表示部16にスペクトルを表示し

た際に、第10図に示したように表示しても良い。以上のような情報は、ユーザにとって、タンデム質量分析のターゲットを決定する為、及び、測定終了後にスペクトルデータを解析する際には非常に有用な情報である。

- 5 また、本実施例では、次のタンデム質量分析として、 MS^n のイオンピークのうち、親イオンを選定して、さらにそれを解離・質量分析する MS^{n+1} を採用する。ここで、親イオン対象候補の有無の判定5を実施し、親イオン対象候補がある場合は、 MS^{n+1} 分析内容決定7にて、次の MS^{n+1} の親イオンを決定し、また、その親イオンが高効率に選択・解離
- 10 出来るように、運転条件などを最適化変更しても良い。また、親イオン対象候補が無い場合は、次の試料分析(MS^1)や計測終了となる。このとき、本発明により自動的に判定された次の分析内容（タンデム質量分析 MS^n の n 、 $n \geq 2$ の場合は、そのターゲットイオン等）は、表示部16により表示され、また、必要であれば、表示された、次の分析内容
- 15 に対して、ユーザの確認が得られるようなインターフェースを備え、ユーザの確認取得後に、実際に、自動判定された次の分析内容の分析を実施するシステムであつても良い

- さらに、本発明では、上記の処理を測定中の実時間内に高速処理する事を特徴とする。測定中の実時間内の例として、第11図を用いて説明する。第11図はタンデム質量分析（ MS^1 、 MS^2 、 MS^3 ）する場合の装置の運転シーケンスを示す。本発明により、自動的に判定された、 MS^2 、或いは、 MS^3 のターゲットイオン種に応じて、質量分析系に印加される電圧やイオンの導入、イオンの蓄積時間などの分析条件が自動的に変化・調整される。 MS^1 から MS^2 、 MS^2 から MS^3 に移行する際、 MS スペクトルデータが得られてからの、次の分析までの準備時間或いは移行時間
- 20 ΔT_p （例えば、100msec、10msec、5msec、1msecのいずれかの時間内）に、第1図に示す一連の処理を実施する。このような高速処理のために、処理に必要なデータの格納のためにキャッシュメモリやハードディスクを確保し、必要であれば、並列計算機、又は、クラスター計算
- 25

機など複数の情報処理部から成る情報処理部を用いても良い。このとき、1つの内部データベース10を分割し、分割した内部データベース毎に、検索処理を並列化しても良い。或いは、内部データベース10とは別の、複数のデータベースを検索用データベースとする場合、各データベース毎に、検索処理を並列化しても良い。また、基本的に、内部データベース10内の格納データは、ハードディスクに格納され、内部データベース10を使用する場合に、ハードディスク上の内部データベースの中身がメモリに書き込まれる。このとき、ハードディスク上の内部データベースの中身を、ある時間間隔で定期的にメモリに書き込んでも良く、また、計測を開始する前に、ハードディスクからメモリに内部データベース内容を書き込み、測定中に追加・変更された内部データベースの内容はメモリに追加・変更され、格納される。計測終了後に、メモリー上の内部データベースの中身をハードディスクに格納してもよい。ハードディスクへのアクセスは比較的時間を要するが、内部データベース内容をメモリに移し、メモリにアクセスすることにより、内部データベース検索を測定中に実施することが可能となる。

このような本発明のシステムを用いて、試料をLC-MSにて質量分析する場合、分析対象の試料を n 分割して($n \geq 2$)、LCにおいて溶出開始から分割試料が全て溶出するまでの間、質量分析を実施する、一連の質量分析計測を、試料分割した回数 n 回、繰り返しても良い。この場合、 $n=1$ 回目で、高強度イオン種が順次、 MS^n 分析($n \geq 2$)され、内部データベースにそれらの特性データが格納される。従って、 $n=2$ 回目以降で、高強度イオン種は、既に内部データベースに格納されている為、高強度イオン種以外の低強度イオン等、タンデム分析(MS^n 分析($n \geq 2$))未計測のイオン種も MS^n 分析($n \geq 2$)のターゲット化され、最終的に得られた n 回の一連計測の結果から、同定されるタンパク質数の増加が期待できる。

このように、本実施例によれば、測定の実時間内に MS^n のスペクトルを高速解析し、次のタンデム質量分析 MS^{n+1} のターゲットか否かを実

時間で高精度に判定し、3Bに示すような、微量のイオンピークに対しても、タンデム質量分析が可能となる。

次に、本発明の第二の実施例について第12図を用いて説明する。ここでは、微量ペプチドのみの分析に限定し、実施例1にて実施する内部データベースとの照合処理4をする代わりに、単に、 MS^n のスペクトルの各イオンピークに対し、最大強度のピークとの強度比を算出し、その強度比が、例えば、70%未満のピークを列挙し、次のタンデム質量分析 MS^{n+1} のターゲットを実時間に判定する。但し、ここでも、同位体ピーク判定を実施し、該当するピークのうち、同位体ピークを、次のタンデム質量分析 MS^{n+1} のターゲット対象から排除した方が望ましい。ここで、最大強度のピークとの強度比として、ユーザが入力しても良い。この場合、内部データベースとの照合処理4を実施する必要が無い為、確実に測定の実時間内に、微量のイオンピーク判定が可能となり、微量のイオンピークに対しても、タンデム質量分析が可能となる。

次に、本発明の第三の実施例について第3C図、第13図を用いて説明する。ここでは、次のタンデム質量分析として、 MS^{n+1} ではなく、再度 MS^n をすることを特徴とする。つまり、 MS^n のスペクトルを測定した際にターゲットにした親イオンとは異なる m/z 値のイオンピークを MS^{n-1} のイオンピークから選択し、再度、 MS^n を実施する。その概念図を第3C図に示す。 MS^1 において $m/z=1000$ ($m=1000$ 、 $z=1$)のイオンピークを親イオンに選定し、 MS^2 分析を実施した結果、 MS^2 の解離スペクトルが少なく、アミノ酸配列を同定するには不十分と判定される場合など、 MS^1 においてターゲットの質量数が同じで価数が異なるイオンピークを($m/z=500$ ($m=1000$ 、 $z=2$))を親イオンに選定し、再度 MS^2 を実施する。この場合、親イオンの m/z が1/2になる為、親イオンを選択・解離する際、高効率に実施できるように、運転条件などを変更しても良い。このように、ターゲットの質量数が同じで価数が異なるイオンピークに対して、 MS^2 を繰り返すことにより、アミノ酸配列を同定するため

に、十分な数の解離ピークが得られることが多い。また、本実施例は、タンデム質量分析機能として、 MS^2 までの機能しかない装置にも適用可能である。

次に、本発明の第四の実施例について、第14図を用いて説明する。

- 5 ここでは、内部データベースとの照合処理4を行わずに、同位体ピークの判定を中心に実施することを特徴とする。ここで、同位体ピークでないと判定されたピークに対して、従来のように、強度の高い順に次のタンデム質量分析のターゲットを判定してもよい。第15図に示すように、質量数が増加するにつれ、同位体ピークの方が高強度になる。
- 10 従来のように、単に、強度の高いピークからタンデム質量分析すると、親イオンとして、同位体ピークを選定しかねない。その場合、同位体が含まれている分、マススペクトルの m/z がずれる為、データ解析した結果が、擬陽性の可能性が高くなる。本実施例によれば、同位体無しピークに対してのみ、強度の高い順に次のタンデム質量分析のター
- 15 ゲットに選定されるため、上記のような問題は回避される。

- 次に、本発明の第五の実施例について、第15図、第16図を用いて説明する。ここでは、第6図に示した同位体判定処理3の代わりに、予め、第15図に示すような、質量数に応じた同位体強度分布パターンを記憶しておき、実際の計測データとパターンマッチングすることにより、
- 20 同位体ピークか否かを判定する。そのフロー図を第16図に示す。本実施例によれば、実時間での同位体ピークの強度分布計算は実施せずに単なるマッチングで済むため、より確実に実時間での同位体判定処理が可能となる。

- 次に、本発明の第六の実施例について、第17図を用いて説明する。
- 25 これまでの実施例では、次のタンデム質量分析のターゲットイオンを選定する際に、同位体ピークを回避して選択したが、同位体ピークを含むように選定しても良い。このとき、親イオンの選定分解能を、同位体ピークの出現範囲に合わせて低下するように、分析条件を設定する。本実施例によれば、親イオンが元々微量で、さらに、同位体ピー

クの方が高強度の場合などに、同位体ピークを含めて、解離・質量分析できるため、解離ピークの強度を稼ぐことが可能となる。

次に、本発明の第七の実施例について、第18図を用いて説明する。ここでは、 m/z 値が同じ、或いは、非常に近い値で、質量数 m 、価数 z が共に異なるイオン種のピークが重なっている場合、同位体ピークの強度分布により、複数のイオン種の重なりを判定する。その実施例を第18図に示す。イオン①は $m=1059.7$ 、 $z=1$ のイオン種であり、イオン②は $m=2119.5$ 、 $z=2$ のイオン種である。各々の場合の同位体無しピークと同位体ピークを示す。これらのイオンピークが同時に存在する場合、同位体無しのピーク位置で重なり、 $m/z=1060.7$ の位置で2種が混在してしまう。これを、タンデム質量分析すると、2種のイオンの解離ピークが出現し、データ解析が非常に困難となる、或いは、データ解析した結果が間違ったアミノ酸配列を推定してしまう可能性がある。そこで、本実施例では、予め、複数のイオン種の m/z が一致する場合を推定して、それらの同位体ピークの強度分布を算出し、両者を重ね合わせた第18図の3段目の分布を算出しておいて、記憶し、実施例五に示したように、それらの分布と計測したデータをパターンマッチング処理して、複数のイオン種が混在するかどうかを判定する。尚、複数のイオン種が混在する場合、そのイオンピークを次のタンデム質量分析のターゲットとして回避し、データ解析が困難な2種類のイオンの解離ピーク混在を防ぐ。また、複数のイオン種が混在する場合、そのイオンピークを次のタンデム質量分析のターゲットとして選択する場合、その可能性を表示し、ユーザに知らせる。また、複数のイオン種の混在を判定した際に得られた情報 (m や z) をファイルなどに排出して、測定終了後のデータ解析に用いてもよい。

次に、本発明の第八の実施例について、第19図を用いて説明する。ここでは、例えば、健常者と疾患者の発現タンパク質試料に対して、片方のタンパク質を同位体で標識し、発現量の違いなどを比較する場合など、それらのタンパク質由来のペプチドを MS^1 分析した際に、両

者で強度比が発生した場合に、同位体標識した方、或いは、同位体標識しない方を、次のタンデム質量分析のターゲットに選択することを特徴とする。本実施例によれば、病変の可能性のあるタンパク質由来のペプチドを自動的に判定し、詳細に構造解析することが可能となる。

- 5 次に、本発明の第九の実施例について、第20図を用いて説明する。
- ここでは、実施例1に示したような、計測された MS^1 データにおける各ピーク間隔からの、価数や同位体ピークの判定を行わず、また、計測された MS^1 データにおける各ピークの m/z 値の質量数 m への変換を行わずに、内部データベース内の質量数 m (例えば、 $m=2000$)に対して、
- 10 単に想定範囲内の価数 z (例えば、 $z=1, 2, 3, 4, 5$)で割った m/z 値に変換して、(例えば、 $m/z=2000, 1000, 666.7, 500, 400$)に基づいて、内部データベースとの照合を行う。この場合、非常に処理内容が軽くなる為、確実に計測の実時間内で処理が可能となる。

- 次に、本発明の第十の実施例について、第21図を用いて説明する。
- 15 ここでは、測定の実時間に測定された MS^1 データにおける各ピークがノイズか否かを自動的に判定し、ノイズと判定されたピークは有効なピークのピークリストから除外される機能を有する。例えば、同じ試料に対して、時間を隔てて、複数回、質量分析した結果、第21図に示すように、各々の計測スペクトルで、ほとんどのピークに対して強度分布傾向に大きな違いが無い一方、強度が50%以上も変動しているピークがある場合、そのような変動ピークをノイズピークと判定し、次の
- 20 タンデム質量分析のターゲット対象から自動的に外すことを特徴とする。本実施例によれば、ノイズピークが偶発的に大きくなってしまった場合などに、そのようなノイズピークをタンデム分析してしまう
- 25 ことを回避できる。或いは、別のノイズ判定法としては、ある m/z 値のイオン種が検出され始めてから、ある期間 T_0 以上の間、ある閾値 S_0 以上の強度で何度も検出されている場合には、そのイオン種を自動的にノイズや不純物由来のピークと判定しても良い。ここで、上記のある期間 T_0 、ある閾値 S_0 はユーザによって指定されてもよい。また、あ

る m/z 値のイオン種が検出され始めてから($t=0$)、ある期間 T_0 以上経過した後も、何度も検出されている場合は($t > T_0$)、タンデム分析(MS^n ($n \geq 2$))のターゲットから外され、ある期間 T_0 以内の間に、何度も検出されている場合は($t \leq T_0$)、この間($t \leq T_0$)に、一度タンデム質量分析(MS^n ($n \geq 2$))のターゲットとなり、内部データベースに格納されたとしても、 $t \leq T_0$ であれば、何度でもタンデム質量分析(MS^n ($n \geq 2$))のターゲットと成り得るというシステムにしても良い。その場合、同じイオン種に対して得られた、タンデム質量分析(MS^n ($n \geq 2$))の結果は、後処理としてマージ処理を実施する。

次に、本発明の第十一の実施例について、第22a図、第22b図を用いて説明する。第22a図に示すように、ここでは、質量分析部として、イオントラップ型質量分析部を設置することを特徴とする。イオントラップ型質量分析部の構成を第22b図に示す。イオントラップは、リング状電極とそれを向かい合わせで挟むように設置された2つのエンドキャップ電極から構成され、リング電極と2つのエンドキャップ電極間には、高周波(RF)電圧 $VRF \cos \Omega t$ が印加される。従って、イオントラップ内には、高周波の四重極電界が主に生成され、イオンはその m/z 値に応じて、異なる振動周波数で振動してトラップ(蓄積)される。ここで、タンデム質量分析する際の解離方法として、衝突誘起解離(CID)を採用する場合、Heガスなどの中性ガスを充填させた、イオントラップ自身がコリジョンセルの役割を果たす為、コリジョンセルを別途設ける必要が無い。タンデム質量分析 MS^n ($n \geq 2$)のターゲットが本発明により自動判定された後、その m/z 値を持つ、特定イオン種のみを残して、その他の全てのイオン種を共鳴出射させ、イオントラップ内に残された特定イオン種をイオントラップから出射しない程度に共鳴振動させ、中性ガスと強制衝突させて、タンデム質量分析 MS^n ($n \geq 2$)のターゲットイオン種を解離させる。このとき、エンドキャップ電極間に共鳴電圧を印加する。この共鳴電圧とは、特定イオン種がイオントラップ内での振動の振動周波数 ω_0 とほぼ同じ周

波数 ω ($\equiv \omega_0$) で、位相を逆転させた電圧 $\pm V_{re} \cos \omega t$ であり、 $+V_{re} \cos \omega t$ 、 $-V_{re} \cos \omega t$ は、各々、各エンドキャップ電極に印加される。本発明のシステムにより自動的に判定された、次のターゲットイオン種の質量対電荷費比 m/z 値に応じて、上記のタンデム質量分析の際に、高周波電圧の振幅値や、共鳴電圧の周波数、振幅などが自動的に調整・最適化制御される。以上のように、イオントラップは、タンデム質量分析 MS^n ($n \geq 2$) が実施できる為、本発明のような、自動的に次のターゲットを判定するシステムは非常に有効である。

次に、本発明の第十二の実施例について、第23図を用いて説明する。ここでは、質量分析部として、イオントラップ-飛行時間型 (TOF) 質量分析部を設置することを特徴とする。この場合、実施例 11 と同様に、イオントラップは、イオンの蓄積、親イオンの選択、及び、コリジョンセルとしての役割を示す。このとき、本発明のシステムにより自動的に判定された、次のターゲットイオン種の質量対電荷費比 m/z 値に応じて、上記のタンデム質量分析の際に、イオントラップの印加電圧である、高周波電圧の振幅値や、共鳴電圧の周波数、振幅などが自動的に調整・最適化制御されることは、実施例 11 と同様である。実際の質量分析は、TOF部にて高分解能分析される。本発明の内部データベースとの照合により、タンデム分析が必要と判定された場合は、イオントラップにて親イオンを選択・解離、TOFにて質量分析し、タンデム分析が必要と判定され無い場合は、イオントラップを通過してTOFにて質量分析される。従って、本実施例によれば、タンデム分析の必要性を自動的に判定できる為、非常に高効率に分析が可能となる。

次に、本発明の第十三の実施例について、第24a図、第24b図を用いて説明する。第24a図に示すように、ここでは、質量分析部として、リニアトラップ-飛行時間型 (TOF) 質量分析部を設置することを特徴とする。イオントラップ型質量分析部の構成を第24b図に示す。リニアトラップは、ポール状の4本の電極 (四重極電極) からなり、四重極電極間に中性ガスが充填され、イオンの蓄積、親イオンの選択、及

び、コリジョンセルとしての役割を示す。このとき、向かい合わせの電極を同電位の電極 1 組として、2 組の電極間に、逆位相の高周波電圧 $\pm V_{RF} \cos \Omega t$ が各々印加される。従って、リニアトラップ内には、高周波の四重極電界が主に生成され、イオンはその m/z 値に応じて、異なる振動周波数で振動してトラップ(蓄積)される。タンデム質量分析 MS^n ($n \geq 2$) のターゲットが本発明により自動判定された後、その m/z 値を持つ、特定イオン種のみを残して、その他の全てのイオン種を共鳴出射させ、リニアトラップ内に残された特定イオン種をリニアトラップから出射しない程度に共鳴振動させ、中性ガスと強制衝突させて、タンデム質量分析 MS^n ($n \geq 2$) のターゲットイオン種を解離させる。このとき、向かい合う 1 組の電極間に共鳴電圧を印加する。この共鳴電圧とは、特定イオン種がリニアトラップ内での振動の振動周波数 ω_0 とほぼ同じ周波数 ω ($\approx \omega_0$) で、位相を逆転させた電圧 $\pm V_{re} \cos \omega t$ であり、 $+V_{re} \cos \omega t$ 、 $-V_{re} \cos \omega t$ は、各々、向かい合う 1 組の各電極に印加される。本発明のシステムにより自動的に判定された、次のターゲットイオン種の質量対電荷費比 m/z 値に応じて、上記のタンデム質量分析の際に、高周波電圧の振幅値や、共鳴電圧の周波数、振幅などが自動的に調整・最適化制御される。実施例十二に比べて、イオンのトラップ率が大幅(約 8 倍)に向上する。従って、本実施例によれば、高感度データに基づいて、次の分析内容を決定する為、非常に高精度に、判定を実施することが可能となる。

次に、本発明の第十四の実施例について、第 25 図を用いて説明する。ここでは、質量分析部として、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴 (FTICR) 質量分析部を設置することを特徴とする。本実施例の質量分析部では、タンパク質のトップダウン解析、つまり、酵素消化などの前処理無しない状態のタンパク質を直接、タンデム質量分析可能であるため、微量なタンパク質の分析等に適している。

次に、本発明の第十五の実施例について、第 26 図、第 27 図、第 28 図を用いて説明する。ここでは、 MS^n 分析 ($n \geq 2$) を行った場合に、分析

を行ったイオンに関する情報及び測定条件を質量分析システムが内部で保有する内部データベースに、各データに固有の登録番号を与え、自動的に格納する。第26図に示すように、 n 段目の判定27を行い、 n が2以上の場合は、得られたマスペクトルデータの評価28を行った後、

5 イオンに関する情報及び測定条件を質量分析システムが内部で保有する内部データベースに、各データに固有の登録番号を与え、自動的に格納29する。第27図に示すように、内部データベースに格納する際に与える登録番号は実際に測定したマスペクトルデータとリンクしており、測定終了後、この登録番号をクリックすることにより、ユーザはマスペクトルデータを呼び出すことが可能である。本実施例

10 によれば、ユーザは、必要とするイオン種のマスペクトルデータを効率よく参照、表示あるいはファイルを排出することができる。自動格納するイオン種の情報としては、登録番号、イオンの質量数 m 、イオンの価数 z 、LCでの保持時間 τ 、測定条件としてはイオントラップ

15 などのイオンため込み部がある場合は、イオン種のAccumulation Time(蓄積時間)がある(第27図)。また、測定したマスペクトルデータの質を評価する指標として、ここではqualityを5段階で評価しており、質の高いマスペクトルデータであれば、その値は高くなる。第28図を用いて、マスペクトルデータの評価例を説明する。LCにより時間的に分離されたイオンは第28A図に示すように各イオンに応じた保持時間で検出される。対応する各時間にイオンは検出されるが、検出時間に対するイオンピークは数十～数百秒程度の幅があり(第28B図)、測定対象のイオンが検出されていたとしても、時間によって得られるマスペクトルデータは異なる。イオンが検出され始めた時点、あるいはイオンが検出し尽くされた時点で MS^n 分析を行った場合

20 (つまり第28B図のピーク裾付近)は、イオンの絶対量が少ないため、結果としてS/N比の悪い質の低いマスペクトルデータが得られる可能性が高い(第28C図)。一方、イオンの検出量が最大となるピーク頂点で MS^n 分析を行った場合には、S/N比の良い質の高いマスペクトル

データが得られる可能性が高い(第28C図)。このように、同一物質のマススペクトルデータであっても、測定する時間によりデータの質が異なることがあることから、本発明では、各マススペクトルデータの質を評価する指標として、マススペクトルデータのqualityを評価し、その結果quality表示を行う。本実施例によれば、ユーザは各測定データの質を容易に判断し、精度の高い解析を行うことが可能である。また、測定対象がペプチドである場合には、 MS^n ($n \geq 2$) のマススペクトルデータから読み取れるアミノ酸に関する情報(例えば、アミノ酸配列や修飾部位など)を評価の対象として用いてもよい。また、アミノ酸に関する情報を評価の対象とする際には、その根拠となる判定理由や判定に用いたデータも同時に出力するのが望ましい。また、データの評価およびqualityの格納に関しては、全ての測定が終了した後に、実行することも可能である。

次に、本発明の第十六の実施例について、第29図、第30図を用いて説明する。ここでは、内部データベースに格納されたイオン種の情報に関して、同一とみなせるイオン種の情報を整理する。第29図の登録No7~21までのイオン種は、質量数裕度: ± 0.05 [Da]、保持時間裕度: ± 1.0 [min]とした場合、質量数、価数、保持時間の値から同一のイオン種とみなすことが可能である。このとき、これらの裕度はユーザが設定しても良い。この判定は第30図の内部データベース格納データ処理30で行われ、特定のデータ以外は、重複するデータをデータベース内から自動的に削除する。このとき、特定のデータとは、例えば、最もqualityが高いもの、強度が高いもの、あるいは複数の重複データを加算処理したデータなどである。本実施例によれば、このように重複するデータをデータベース内から自動的に削除することで、データベースの冗長度を減少させることができる。また、実際に測定したマススペクトルデータに関しても、内部DB格納データ処理30にて、同一とみなせるイオン種のデータを削除、あるいは同一とみなせるイオン種の複数のマススペクトルデータを加算処理して、一つにまとめる。

また、本実施例のデータ処理に関しては、全ての測定が終了した後に、実行することも可能である。また、このデータベースの重複するデータに対する整理機能は、データベースが複数ある場合、各データベース間で格納データを比較し、データベースを跨っても実施可能である。

5 次に、本発明の第十七の実施例について、第31図を用いて説明する。ここでは、 MS^n ($n \geq 3$) 分析を行った際に、 MS^2 のマススペクトルデータと MS^n ($n \geq 3$) のマススペクトルデータとの加算処理を行う。或いは、 MS^n ($n \geq 3$) 分析の変わりに、 MS^2 を実施した際のターゲットイオン種と同じ質量数 m で、価数の異なる（つまり、 m/z 値が異なる）ピークが存在する場合、それをターゲット（親イオン）として、 MS^2 を再度行った際には、同じ質量数 m で、価数の異なるピークをターゲットとして得られた、1 度目の MS^2 のマススペクトルデータと 2 度目の MS^2 のマススペクトルデータとの加算処理を行う。測定対象がペプチドである場合、一般的に得られたマススペクトルデータの解析には、データベース

10 サーチが用いられる。しかし、データベースサーチに用いられるデータベースは MS^2 分析データを元に構築されたものであり、 MS^n ($n \geq 3$) の分析データをそのまま用いることは難しい。このため、本発明では、 MS^n 分析を行った際には、第30図の内部DB格納データ処理30にて、 MS^2 のマススペクトルデータと MS^n ($n \geq 3$) のマススペクトルデータを組み合わせることが可能である。このとき、組み合わせる MS^n のデータには、ある特定の重みを加えても良い。本実施例によれば、ユーザは測定された MS^n のマススペクトルデータを容易にデータベースサーチを用いて解析することが可能となる。また、本実施例のデータ処理に関しては、全ての測定が終了した後に、実行することも可能である。

25 次に、本発明の第十八の実施例について、第32図を用いて説明する。ここでは、異なる解離方法を用いて得られたマススペクトルデータの加算処理を行う。同一のイオンに対して、異なる解離方法を用いてマススペクトルデータを測定した場合、解離方法によって解離効率や得られるイオンの傾向は異なる。このため、異なる解離方法から得られ

たデータを組み合わせて解析することにより、測定対象の同定精度の向上が見込める。ここでは、衝突誘起解離（CID）と電子捕獲解離（ECD）を用いてマススペクトルデータを得た場合について説明する。測定対象がペプチドである場合、解離方法にCIDを用いると、bイオン及びy
5 イオンが主に検出される。一方、ECDを解離方法に用いた場合、主にcイオン及びzイオンが検出されることが報告されている。そこで本発明では、第30図の内部DB格納データ処理30にて、異なる解離方法により得られた複数のデータを加算処理する。本実施例によれば、同定精度の向上、およびそれぞれの解離方法では、同定が困難であったイオン
10 に対する同定確率の向上が見込める。また、本実施例のデータ処理に関しては、全ての測定が終了した後に、実行することも可能である。

次に、本発明の第十九の実施例について、第33図を用いて説明する。ここでは、第30図の内部DB格納データ処理30にて、複数のマススペクトルデータを加算処理する際に（例えば、実施例十七、十八）、ユー
15 ザがその割合を指定することが可能である。例えば、解析したいイオンが非常に微量にしか存在しない場合など、加算処理の割合を変化させることで、解離させる親イオンの量を考慮して、マススペクトルデータの解析を行うことができる。本実施例では二つのデータ処理を示しているが、二つ以上の複数のデータに関しても同様に指定することが
20 が可能である。本実施例によれば、フラグメント強度を考慮したより高精度な解析が可能となる。また、本実施例のデータ処理に関しては、全ての測定が終了した後に、実行することも可能である。また、全てのMS計測データに対し、1価イオンデータに変換する機能を備えていても良い。

25 次に、本発明の第二十の実施例について、第34図を用いて説明する。ここでは、同位体ピークと判定されたイオンの強度を、モノアイソトピックピークに加算することが可能である。本発明の第一の実施例で示したように、イオン強度およびピーク間隔から判定された同位体ピークの強度を、第30図の内部DB格納データ処理30にて、モノアイソト

ピックピークの強度に加算する。本実施例によれば、測定対象の全イオン強度を考慮したより高精度な解析が可能となる。また、本実施例のデータ処理に関しては、全ての測定が終了した後に、実行することも可能である。

5 次に、本発明の第二十一の実施例として、分析データの質量補正方法について、説明する。蛋白質のショットガン解析などでは、質量分析結果に基づいて、遺伝子や蛋白質などの外部データベース検索を実施し、生体高分子の化学構造などを最終的に同定する。この場合、分析されたイオンの質量精度が高いほど、高精度かつ効率的に生体高分子の同定を行うことができる。そのため、このような解析には、比較
10 的質量精度の高い飛行時間型（TOF）質量分析計やフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴（FTICR）質量分析計を用いることが重要である。ところが、例えば、飛行時間型（TOF）質量分析計の質量精度は、設置されている場所の室温などに影響されることがある。そして、何
15 らかの理由で質量精度が予想外に変動した場合、外部データベース検索を実施しても、正確に生体高分子を同定できなくなる。そこで、分析直前に予め検出イオンの m/z が分かっている内部標準物質を分析し、分析結果に基づき、質量分析計の m/z を校正することがしばしば行われる。しかし、何時間も連続して分析を行うLC/MSでは、予想外に質量
20 精度が変動する可能性がある。そこで、質量分析で検出されるイオンの中で、質量対電荷比 m/z が予め分かっている既知イオンが検出されると、その情報に基づき他の検出イオンの m/z 補正により対処することが可能である。複数の既知イオンが検出されると、補正後の m/z は非常に高精度となる。この方法の問題点は、分析データを一種のマ
25 ニュアル操作により補正するため、煩雑性が要求される点である。しかし、内部データベース10に予め検出されうるイオンの m や m/z 、LCの保持時間 t などの情報があれば、それを用いて MS^1 で検出される既知イオンを同定することができる。そして、複数の既知イオンを同定することにより、 m/z の時間的な変動も情報処理技術により推測するこ

とができ、解析イオンの m/z を自動的に補正することができる。このことは、質量分析計の質量精度が予想外に変動した場合でも、高い質量精度のデータを容易に取得することができることを意味する。また、このような情報処理技術を有する質量分析計を用いる場合には、必ずしも分析開始前に既知物質を分析する必要がなく、ユーザの負担を低減することができる。このように、内部データベース10の情報は、実時間タンデム質量分析の制御のみならず、分析データの m/z 校正や補正に利用することが実質的に有効である。

(リアルタイム高速 *de novo*)

- 10 次に本発明の第二十二の実施例について、説明する。第35a図はタンデム質量分析を用いた比較例のタンパク質解析から同定までのフロー図である。タンパク質試料は、酵素消化などにより断片化されたペプチド試料となり、LCまたはGCによって分離された後、イオン化される。その後、質量分析(MS^1)を実施し、検出されたイオンの中から
- 15 MS^2 分析を行う前駆イオン(親イオン)を選択する。選択された前駆イオンを解離した後、質量分析(MS^2)を実施し、マススペクトルデータを取得する。得られたマススペクトルデータは計測終了後に後処理として、ノイズピーク及び同位体ピークの除去、イオンの価数判定等のデータ処理(48)を行い、既知のタンパク質から構成されるタンパク
- 20 質データベースを用いて、データベースサーチ(49)を行う。この同定フローでは、得られた MS^2 マススペクトルデータの検討が計測終了後に後処理として実施するため、 MS^2 マススペクトルデータの有効性を測定中のリアルタイムに判定することは不可能である。一方、病変タンパク質など、試料が極微量にしか存在しない場合、再度、質量分析
- 25 を行うことは困難なため、一度の測定で出来るだけ多くの情報を得ることが重要となっている。

そこで、本発明では、 MS^n ($n \geq 2$)データをリアルタイムに(質量分析装置稼動中に)解析し、それに基づいて次の分析内容を判定することで、分析フローを最適化することが可能である。ここで、リアルタ

イムとは、MSスペクトルデータが得られてからの、次の分析までの準備時間或いは移行時間 ΔT_p （例えば、100msec、10msec、5msec、1msecのいずれかの時間）以内であることとする。第35b図は、本実施例による、タンデム質量分析を用いた際のタンパク質解析から同定までのフロー図である。従来のフローである第35a図との違いは、取得された MS^2 マススペクトルに対して測定中に MS^2 マススペクトルデータを解析して、その結果に基づき、次の分析内容の判定にフィードバックしている点である。ここで、取得された MS^2 マススペクトルに対して測定中にデータ解析して、その結果に基づき、次の分析内容の判定は、第2図の質量分析システムにおける制御部17或いはデータ処理部15にて実施される。第36図は、本実施例である、取得された MS^2 マススペクトルを測定中にデータ解析して、その結果に基づき、次の分析内容を自動判定する際の、データ処理部15にて実施される詳細な処理フロー図である。第2図、第35b図、第36図に示すように、酵素消化などにより断片化されたタンパク質試料がLCまたはGCによって分離後、イオン化され、質量分析部13にて質量分析(MS^1)される。質量分析(MS^1)の結果を元に、特定のイオン(親イオン)を選択し、親イオンをコリジョンセル13A内にて解離させ(親イオンの選択・解離45)、得られた解離フラグメントに対して、質量分析部13にて質量分析(MS^n : $n \geq 2$)を実施する。次に、得られた MS^n ($n \geq 2$)マススペクトルデータに対して、制御部17或いはデータ処理部15にて、第36図に示すように、 MS^n ($n \geq 2$)マススペクトルデータのピーク判定2、同位体ピーク判定3を実施し、更に、アミノ酸質量数に対応するピーク間隔抽出53を実施し、解離形態(例えば、aイオン、bイオン、cイオン、xイオン、yイオン、zイオンなど)或いはアミノ酸由来の質量数との一致度などからスコア付け54を実施し、アミノ酸配列の解読55を行う。このとき、解読されたアミノ酸とは、54によりスコアリングされたスコアが、指定されたある値以上のアミノ酸と定義している。この後、このとき、解読されたアミノ酸の数に応じて、次の分析内容を判定する(56)。解読されたアミ

ノ酸の数が指定された数以上である場合には、解析に必要な情報が十分 MS^n ($n \geq 2$) マススペクトルデータに含まれているとみなして、次の溶出試料の MS^1 、或いは、別の親イオンの MS^2 測定或いは測定を終了する。一方、解読できたアミノ酸の数が指定された数に満たない場合には、解析に必要な情報が MS^n ($n \geq 2$) マススペクトルデータに十分含まれていないとみなし、特定の解離イオン(前駆イオン)の選定57a、bを自動的にを行い、そのイオンに対して MS^{n+1} ($n \geq 2$) 分析または $MS^{n'}$ ($n \geq 2$) 分析を行う。ここで、 $MS^{n'}$ 分析とは、 MS^n データを取得する際に選択・解離した親イオンと、質量数 m がほぼ等しく、価数 z が異なるイオン種のピークが MS^{n-1} スペクトルデータにおいて観測された場合に、そのイオン種を親イオンとして選択して、再度 MS^n 分析を行うことを指す。 MS^{n+1} ($n \geq 2$) 分析または $MS^{n'}$ ($n \geq 2$) 分析で、親イオンの自動選定基準が異なる(57a、b)。 MS^{n+1} ($n \geq 2$) 分析の場合は、親イオンは、54によりスコアリングされたスコアが低いアミノ酸を含むピークのうち、 m/z 或いは質量数の大きいもの、或いは、 y イオンを優先的に選定する。 $MS^{n'}$ ($n \geq 2$) 分析の場合は、親イオンは、 MS^n データを取得する際に選択・解離した親イオンと、質量数 m がほぼ等しく、価数 z が異なるイオン種であり、可能であれば、 MS^n 分析の際に選択した親イオンよりも価数の大きいイオンを選ぶ方が望ましい。これは、価数が大きい方がより多くの解離フラグメントを得られるという知見に基づくものである(参考文献：V. H. Wysocki, G. Tsaprailis, L. L. Smith and L. A. Brexi, J. Mass Spectrom. 35, 1399(2000))。

MS^{n+1} 分析或いは $MS^{n'}$ 分析を実施する際に、解析を行う MS^n マススペクトルデータの親イオンの価数が1価で質量数が M_p である場合には、 MS^{n-1} マススペクトルデータにおいて、質量数が M_p で価数が2価以上であるイオンピークが検出されている場合、そのイオン種を親イオンとして $MS^{n'}$ 分析を優先的に実施し、 MS^n マススペクトルデータの親イオンの価数が既に2価以上である場合には MS^{n+1} 分析を優先的に実施することが望ましい。これは、1価の場合には、アルギニン(R)やリジン

(K)などの塩基性アミノ酸が配列に含まれている場合は、プロトンはそれらの塩基性アミノ酸に強くトラップされ、アミノ酸配列の主鎖内周辺を自由に動き回れるプロトン（モバイルプロトン）を持たないペプチドが多い。このモバイルプロトンが、アミノ酸間の結合の解離に大きく影響していると言われている（上記参考文献）。従って、モバイルプロトンを持たないペプチドは切れにくく、MS²スペクトルデータにおいて、解離イオンピーク数が少ない傾向にある。一方、複数のプロトンが付加された多価イオンの場合は、1つのプロトンH⁺が塩基性アミノ酸に強くトラップされても、他のプロトンH⁺が、動き回れるモバイルプロトンである可能性が高く、アミノ酸間の各結合で解離する確率が向上すると考えられるためである。また、MSⁿ⁺¹分析またはMSⁿ分析の選択はユーザ入力部において、ユーザが指定することも可能である。制御部17或いはデータ処理部15にて判定した結果は、全体制御部17を通じて次の分析情報として利用される。次の分析情報に応じて、質量分析部13への印加電圧などの運転条件が、全体制御部17により自動的に最適化調節される。

第37図を用いて、本発明フローに基づいて質量分析することで同定精度が向上した例を説明する。

本実施例では、データ処理部15において実施する処理のうち、MSⁿ (n ≥ 2) マススペクトル解析処理（同位体ピーク、価数判定、アミノ酸配列解読、解読したアミノ酸数が一定値に満たない際の次分析内容の決定）を10 msec以内（または100 msec以内）で実施することを特徴とする。導入部より導入された試料41は、LCにて分離（42）、イオン部にてイオン化される（43）。イオン化法にはESI(Electro Spray Ionization)法を用いた。イオン化された試料は質量分析部にて質量分析（MS¹）される（44）。イオン検出部にて検出されたイオンのうち、特定のイオン（m/z=808）に対して、イオントラップ内にて選定・解離を実施し（45）、質量分析（MS²）を行う（46）。得られたMS²マススペクトルデータ（47）に対して、ピーク判定2、同位体ピーク、価数判定及び同位体ピーク除

去3、価数変換を実施した後、アミノ酸配列解読53を行う。本実施例では、判定に用いる解読アミノ酸数を5と設定した。解読されたアミノ酸の数が5未満の場合には、 MS^3 分析(58)或いは $MS^{2'}$ 分析(59)が実施される。アミノ酸の解読では、まず、マスピーク間隔がアミノ酸の質量数に一定の裕度以内で一致するかを判定(53)し、一致した場合、一致したピークがどのような解離形態をもつイオンかを判定する(54)。本システムでは、検出されるイオンの解離形態の種類(例えば、aイオン、bイオン、cイオン、xイオン、yイオン、zイオンなど)によって、スコア付けを行っている。ここで、検出されやすいイオンの種類は、スコアが高くなるよう設定されている。例えば、解離手法がCIDである場合は、bイオンやyイオンが高いスコアに設定され、解離手法がECDである場合には、cイオンやzイオンが高いスコアに設定される。これらの質量裕度やスコアリングのパラメータはユーザが装置や解離手法などの条件に応じて変更することも可能である。また、アミノ酸配列間の解離の生じやすさ(切れ易さ)が実験またはシミュレーションにより事前に評価できている場合には、それをデータベースとして、アミノ酸配列解読に利用することも可能である。これを利用した場合、マススペクトルデータの強度情報を判定に加えることが出来るので、より高精度なアミノ酸解読が可能となる。次に、裕度以内であり、ある値以上のスコアを持つと判定されたマスピーク間隔に対して、親イオンのm値からペプチドのN末端側、C末端側の両側からアミノ酸解読(55)を実施し、実際に解読できたアミノ酸数を導出する。

データ処理部15にて、得られた MS^2 マススペクトルデータに対して、同位体ピーク除去、価数判定、価数変換を実施した後、アミノ酸配列解読を行う本システムでは、解読されたアミノ酸の数が指定値を満たすか否かを判定する(56)。解読されたアミノ酸の数が指定値に満たない場合には、 MS^3 分析或いは $MS^{2'}$ 分析いずれかから、次の分析内容を判定する。 MS^3 分析或いは $MS^{2'}$ 分析どちらを実施するかは、最初にユーザが指定しておくことも可能である。ここでは、次の分析として MS

³ 分析を選択するよう設定した。ここで、MS³ 分析 (58) に進む場合、親イオンとして、スコアの低い領域 (推定アミノ酸) を含むピークを優先的に選択する (57a)。また、解離方法がCIDである場合、yイオンと考えられるピークを優先的に選択する。これはトリプシンによる酵素消化を行った場合、プロトンをトラップしやすいアルギニン (R) やリジン (K) がC末端に来るため、yイオンが高強度で検出されやすいためである。一方、MS^{2'} 分析 (59) では、質量数 m が等しく、価数 z の異なるイオンに対して再度MS² 分析を実施するが、より大きい価数 z を持つイオンがある場合には、そのイオンを前駆イオンとして優先的に選択する (57b)。また、2価イオンを前駆イオンに選択した場合、得られる解離フラグメントの大部分が1価として検出される為、後処理としてデータ解析する際に、容易である。MS² 分析で解析したイオンの価数が1価である場合には、2価イオンをMS^{2'} 分析の前駆イオンとして優先的に選択する。また、解析結果により、更に、MS ^{$n+1$} ($n \geq 3$) を繰り返した場合、前駆イオンの質量数は徐々に減少するため、親イオンの質量数に応じて、判定する解読アミノ酸数を変化させる、あるいは親イオンの質量数が一定値以下になった場合には次の測定に進むまたは計測を終了することも、ユーザ入力部にてユーザ指定が可能である。

ここでは、 $m/z=563.2$ のイオンがMS³ 分析の親イオンに選択された。選択されたイオンに対して、解離した後、MS³ 分析し、得られたMS³ マススペクトルデータに対して、再度アミノ酸配列解読を実施すると、7つのアミノ酸が解読された。本実施例においては、いずれもマススペクトル解析処理に要した時間は10 msec以内であり、マススペクトルデータ測定中のリアルタイムな評価および判定が可能である。第37図に示すように、単独のMS² のマススペクトルデータ、及び、MS² マススペクトルデータとMS³ マススペクトルデータを混合したマススペクトルデータを、データベース検索ソフトウェア (MASCOT) を用いて解析した (現在のデータベースは、MS² マススペクトルデータしか対象としていないため)。MS² マススペクトルデータを用いた解析では、正解配

列(MIFVGIK)は10位以下となり1位にランクされないが、 MS^2 、 MS^3 混合マスペクトルデータを用いた場合には、正解配列が1位にランクされた。以上の結果から、本発明によると、測定対象の同定精度の向上が可能なが示された。

- 5 また、本発明ではアミノ酸配列がある値以上解読可能な MS^n マスペクトルデータに対しては MS^{n+1} 分析または MS^n 分析を行わずに、次の試料の計測 (MS^1 又は別のイオンを親イオンとした MS^2) に進むので、無駄な計測をすることなく、高スループットな分析が可能となる。また、本発明は糖鎖や修飾構造付きのタンパク質、または、高分子など、
10 限られた種類の基本構造を構造単位とする化合物であれば同等の効果が得られる。

(リアルタイムデータベース検索)

- 次に、本発明の第二十三の実施例について説明する。タンパク質の同定には *de novo* ペプチドシーケンス法を用いる方法とデータベース
15 検索を用いる方法があるが、ここでは、データベース検索方に言及する。本実施例では、得られた MS^n マスペクトルデータに対して、リアルタイムにデータベース検索を行う。第38図は本実施例の処理フローを示したものである。得られた MS^n ($n \geq 2$) マスペクトルデータに対して、公開データベースなどに登録されている、既知の、多くの
20 タンパク質の配列を酵素消化した際のペプチド配列、及び、当該ペプチド配列から予測される全ての解離フラグメントペプチド配列に対して、それらの質量数を格納した、膨大なデータベースによるデータベース検索を測定中にリアルタイムに実施する。ここで、リアルタイムとは、 MS^n ($n \geq 2$) マスペクトル解析処理(同位体ピーク、価数判定、データベース検索60、($n > 2$ の場合には MS^2 マスペクトルデータ
25 と MS^n マスペクトルデータの加算処理))を10 msec(または100 msec)以内に実施することを意味する。ここで、データベース検索60に用いるデータベースには MS^2 マスペクトルデータに対応するデータしか存在しない場合は、 MS^n ($n > 2$) のマスペクトルデータは MS^2 マスペ

クトルデータに加算処理する必要がある。また、従来の後処理として用いるデータベース検索では1スペクトルあたり1分程度の時間が検索に必要であるが、データ処理部15として、並列計算機やP Cクラスター等を採用して、データ処理の並列化、或いは、データベース分割によりデータベース検索の並列化による高速化が実現され、リアルタイム解析が可能となる。

(特定の条件→MS³/ MS²)

次に、本発明の第二十四の実施例について説明する。第39図は、本実施例システムの処理フローを示したものである。本実施例では、リアルタイム解析されたMSⁿデータがユーザ等により指定された条件を満たす場合、MSⁿ⁺¹分析やMS^{n'}分析を行うというものである。表1は、一つのアミノ酸残基の質量数と、それに近い二つのアミノ酸が結合したジペプチドの質量数を示したものである。

アミノ酸1残基	質量数[Da]	アミノ酸2残基	質量数[Da]
Trp	186.2	Glu-Gly	186.2
		Ala-Asp	186.2
		Ser-Val	186.2
		Lys-Gly	185.2
		Gln-Gly	185.2
		Asn-Ala	185.2
Asn	114.1	Gly-Gly	114.1
Lys	128.2	Gly-Ala	128.1
Gln	128.1	Gly-Ala	128.1
Glu	129.1	Gly-Ala	128.1
Arg	156.2	Val-Gly	156.2

表 1

表1より、例えばリジン(Lys)の質量数と、グリシン(Gly)とアラニン(Ala)によるジペプチド(Gly-AlaまたはAla-Gly)の質量数はほぼ同一であり、分解能の低い装置では区別できない。このため、実施例二十二(リアルタイム *de novo*)のMSⁿ (n≥2)マススペクトルデータ

のリアルタイム解析において、Lysなど、2つのアミノ酸残基の質量数の和と等しくなると考えられるアミノ酸が含まれる可能性がある
と判定された場合には、自動的に MS^{n+1} 分析または MS^n 分析を実施することが可能である。また、表2は、アミノ酸の化学修飾の種類の一
5 例を示したものである。

化学修飾の種類	$\Delta m[Da]$
ホルミル化	28.01
リン酸化	79.98
アセチル化	42.04
ミリスチル化	210.36
ヒドロキシル化	15.99
グルコシル化 (糖がヘキソースの場合)	162.14

表 2

表2に示すようにアミノ酸にリン酸等の修飾構造が付加している
可能性がある場合には、修飾構造が脱離しているピークを親イオンと
10 して、 MS^{n+1} 分析または MS^n 分析を実施することが可能である。また、
配列中にグリシン(Gly)-グリシン(Gly)など、解離が生じにくい(切れ
難しい)と考えられる配列を予め入力し、そのような配列や、或いはユ
ーザ指定の配列が含まれる可能性があるか否かを判定する(61)。当該
アミノ酸や配列が含まれる可能性がある
15 と判定された場合には、それ
らを含むイオンを親イオンとして選択し(62)、 MS^{n+1} 分析または MS^n 分
析を実施することが可能である。これらの条件はユーザがユーザ入力
部にて、入力することができ、ユーザが指定した特定の条件を満たす
場合にのみ、 MS^{n+1} 分析または MS^n 分析を実施することにより、より詳
細な構造情報を含むタンデム質量分析データを得ることが可能であ
20 る。また、本実施例のアミノ酸配列解析手法は、リアルタイム処理と
してでなく後処理としても用いることが可能である。一般に、データ
ベース検索では、情報量の少ない信頼性の低いマススペクトルデータ
も全て含めて解析した場合、検索時間が増加するだけでなく、擬陽性

のタンパク質が同定されてしまう可能性があるため、信頼性の低いマ
ススペクトルデータは除去したほうが良い場合がある。この場合、本
アミノ酸配列解析手法を用いて評価することにより、膨大なデータの
うち、情報量の多い信頼性の高いマススペクトルデータかどうかを評
価できる為、信頼性の高いマススペクトルデータのみをデータベース
5 検索に用いることで、従来に比べ、信頼性の高い解析を高速に行うこ
とが可能である。

(ピーク数、ピーク群による判定)

次に、本発明の第二十五の実施例について、第40～42図を用いて説
明する。第41、42図は本実施例のシステムの処理フローを示している。
10 データベース検索を用いてペプチドの解析を行う場合、ペプチドのア
ミノ酸配列から予測される全ての解離フラグメントが得られなくとも
もある程度のフラグメントイオンのピーク数が得られれば、ペプチド
を同定することは可能である。このため、解離フラグメントイオンの
15 ピーク数によりマススペクトルデータの持つ情報量を判定すること
も可能である。第40図に示すように、アミノ酸配列解読から推定され
るピークからの脱水ピークまたは脱アンモニアピークなど、アミノ酸
由来と推定される、一つ或いは複数のマスピークが検出された場合に
は、それらのピークを同一種からなるピーク群として処理し、同一種
20 ピーク群の数を導出する。また、一つのアミノ酸由来の脱水ピークま
たは脱アンモニアピークなどが出現する可能性の高い、 m/z の範囲(例
えば、 b イオン或いは y イオンピークの m/z 値から $m/z=\pm 40$ の範囲)に
出現するピークの一纏まりをピーク群と処理し、これらのピーク群の
数を導出してよい。このピーク群の数が、ある一定の数以上か否か
25 の判定63により、ピーク群の数が一定の数以上であれば、同定に
必要な情報量を含むとみなし、次の試料の測定(MS^1 又は別のイオン
種を親イオンとした MS^2)または測定を終了する。ここで、ピーク群
の数はユーザ入力部より指定することが可能である。一方、ピーク群
数がある数に満たない場合には、 MS^{n+1} 分析または MS^n 分析を実施する。

このとき、 MS^{n+1} 分析の親イオン選定64として、各ピーク群間の間隔が最も大きくなる、ピーク群のうち、 m/z 値の大きいピーク群の中から強度の大きいピークを親イオンとして選択する。これにより、ピークの検出されていない情報量の少ない部分を含んだイオンに対して

5 MS^{n+1} 分析を実施でき、同定精度の向上が見込める。また、この判定はピーク群に対してではなく、ある閾値以上の値を持つピークの本数を導出し(65)、そのピーク本数がある一定の数以上か否かの判定66を実施して、ピーク数がある一定の数以上であれば、同定に必要な情報量を含むとみなし、次の試料の測定 (MS^1 又は別のイオン種を親イオン

10 とした MS^2) または測定を終了する。一方、ピーク数がある数に満たない場合には、 MS^{n+1} 分析または MS^n 分析を実施する。このとき、 MS^{n+1} 分析の親イオン選定67として、単純に、最も強度の大きいピークを親イオンとして選択する。これにより、ピークの検出されていない情報量の少ない部分を含んだイオンに対して MS^{n+1} 分析を実施でき、同定精

15 度の向上が見込める。ここで、閾値およびピーク本数はユーザ入力部にて、ユーザが指定することが可能である。

(測定対象が糖鎖)

次に、本発明の第二十六の実施例について、説明する。試料が糖鎖である場合、その構造単位は単糖となる。このため、 MS^n マススペク

20 トルデータの解析においては、マスピーク間隔から該当する単糖を推定する。ここで、実施例二十二 (リアルタイム *de novo*) と同様に、同位体ピーク除去、価数判定、価数変換を実施した MS^n マススペクトルデータに対して、ある一定の裕度以内或いはある一定の値以上のスコアを持つピーク間隔を抽出し、糖鎖の末端から解読可能な単糖の数

25 を導出する。解読された単糖数がユーザ等により指定された一定値以上である場合には、次の試料の測定実施または測定を終了する。一方、解読された単糖数が指定された一定値に満たない場合には、 MS^{n+1} 分析または MS^n 分析を実施する。 MS^{n+1} 分析を実施する親イオンとしては、スコアの低い領域を含むピークを優先的に選択する。以上の処理は、

測定の実時間中(10 msec以内或いは100 msec以内)に実施され、最適な分析フローが自動的に選択される。

第46図に、本発明の質量分析システムの一実施例に基づくシステム構成図を示す。PCなどの端末装置において、分析対象イオンに関する
5 第一のデータベースの入力操作を行う。新規データベースのファイル作成が必要な場合には、直接イオン質量（または m/z 、ここで m はイオン質量、 z はイオンの電荷）を画面入力することも可能だが、外部データベースを利用するための情報（例えば、生物種などのカテゴリー（ヒューマンなど）、消化酵素、修飾の有無、器官など）を選択・
10 入力することもできる。後者の場合には、遺伝子あるいはタンパク質などの外部データベースをダウンロードしたサーバーあるいはインターネットを利用してデータベースの作成や更新を行うことも可能である。既存のデータベースを利用する場合には、画面上で既存のデータベースリストから選択するなどの操作により、第一データベース
15 を決定する。第一データベースに関する必要な入力情報を入力した後、送信入力を行う。以上の操作により、分析対象候補物質を記録した第一のデータベースは、データベース格納部に保存される。実際の分析においては、第一データベースにリストされていない物質のイオンを検出され難くするために、情報処理部では質量分析計（MS）に印加する高周波電圧を制御する指示を高周波電圧電源に送信し、1次質量
20 分析を行うことができる。その結果、第一データベースにリストされた分析対象候補物質のイオンが存在すれば、1次質量分析で検出される以前に、不要なイオンを排出できる。検出イオンの情報は、逐次データベース格納手段に保存されている第一のデータベースで検索される。
25 2次質量分析の対象とするイオンの種類数は限定されるため、第一データベース内データと一致したイオンに対して優先的に2次質量分析（タンデム質量分析）を行う指示が情報処理部よりCIDに關与する電源に出される。また、分析不要のイオンが既知の場合には、分析対象候補物質のデータを記録するための第二のデータベースを先

述の第一のデータベースと同様に作成し、1次質量分析時に印加される高周波電圧の制御に用いることができる。さらに、第一のデータベースにリストされているイオンで、分析が完了したイオンの情報は、第二のデータベースに移行させることができる。このことにより、同一イオンを重複して分析することが回避され、より多種類の微量サンプルを分析することが可能となる。2次質量分析した結果とその親イオンの情報により物質の同定が行われる。

上記分析のフローの例を第47図に示す。ここでは、一つのシーケンスでタンデム分析できる回数をNとし、第一のデータベースにリストされたイオンで、k回検出されたものの情報は、第一データベース更新により一旦削除する。このようなデータベースの自動更新については、分析を開始する前に、(表示部の入力画面において)第46図における画面操作により指定することができる。非常に微量の分析対象サンプルを分析する場合には、第48図に示すように、第一データベースの自動更新はオフにする方が分析対象サンプルの検出には有利である。

また、第二のデータベースを持つ実施例のフローを図49に示す。非常にイオン強度が高いと予想される分析対象外イオンが既知の場合には、分析対象外イオンの情報を第二のデータベースとして先述の第一のデータベースと同様に作成し、1次質量分析時に印加される高周波電圧の制御に用いると便利である。これらフローの設定は、(表示部の入力操作)第46図における画面操作により行うことができる。

第50図に、本発明の質量分析システムの一実施例に基づく装置構成図を示す。質量分析装置は四重極イオントラップー飛行時間型質量分析装置である。四重極イオントラップと飛行時間型質量分析計を結合した四重極イオントラップー飛行時間型質量分析装置自体については、例えば、アナリティカル ケミストリー 第67巻 (1995年) 第234A-242A項 (Analytical Chemistry, Vol. 67 (1995) pp234A-242A)

に記載されている。ただ、本実施例では、イオントラップから排出されたイオンの軌道が飛行時間型質量分析計の加速部においてほぼ直角に曲げられる点異なる。この形態は、飛行時間型質量分析計の加速部におけるイオンのエネルギー広がり低減し、質量分解能を向上させるためである。液体クロマトグラフなどの液体分離部により分離されたサンプル溶液は、イオン源に導入され、エレクトロスプレーイオン化法やソニックスプレーイオン化法などの噴霧イオン化法により、気体状イオンに変換される。生成された気体状イオンは、細孔101より差動排気部102に導入される。さらに、細孔103より高真空部104に導入され、気体状イオンは多重極ポールなどで構成されるイオン輸送部105を通過し、イオントラップ106に導入される。イオントラップ106には高周波電圧が高周波電源より供給され、四重極電界によりイオントラップ106の中心部に気体状イオンはトラップされる。分析対象外イオンに対しては、分析対象外イオンをイオン輸送部105で排除するように、イオン輸送部の多重極ポールに高周波電圧を印加することができる。

また、イオン輸送部105に多重極ポールが使用されない場合には、イオントラップ106で分析対象外イオンを排除し、分析対象イオンをトラップする高周波電圧がイオントラップ106に印加される。一定時間トラップされた気体状イオンは、電氣的な力により右方に輸送され、飛行時間型質量分析計107のイオン加速部108に導入される。イオン加速部108では、導入された気体状イオンに対し、特定のタイミングでパルス状の高電圧を印加し、気体状イオンを特定の運動エネルギーになるまで加速する。加速された気体状イオンはリフレクター109により軌道の変更を受け、エネルギー収束されて、検出器110で検出される。イオン加速部108から検出器110に至るイオン軌道の長さは一定であり、イオン速度はイオンの m/z （質量/電荷数）が大きいほど低いいため、検出器110には m/z の低いイオンから順次検出される。検出器110の出力は情報処理部に導入され、イ

オン検出時間に基づいてイオンの m/z が決定される。このようにして得られた1次質量分析結果より、2次質量分析の対象とするイオンの優先順位を情報処理部で決定する。次に、イオントラップ106に導入されるイオンの中から2次質量分析の対象とするイオンだけを単離（アイソレーション）するための高周波電圧をイオントラップ106に印加するため、情報処理部から高周波電源に指示が出される。さらに、単離イオンをCIDなどで解離するための指示が情報処理部から高周波電源に出され、解離したフラグメントイオンがイオントラップ106に生成される。フラグメントイオンは、電氣的な力により右方に輸送され、飛行時間型質量分析計107のイオン加速部108に導入される。イオン加速部108では、導入された気体状イオンに対し、特定のタイミングでパルス状の高電圧を印加し、気体状イオンを特定の運動エネルギーになるまで加速する。加速された気体状イオンはリフレクター109により軌道の変更を受け、検出器110で検出される。検出器110の出力は情報処理部に導入され、イオン検出時間に基づいてイオンの m/z が決定される。このようにして、2次質量分析が実現する。一定数の優先順位付けされた2次質量分析対象イオンは、その優先順位に従い、順次2次質量分析が行われる。

イオントラップ106には、四重極イオントラップの代わりに、第51図に示すような四重極ポールから構成されるリニアトラップを用いても構わない。リニアトラップ（四重極ポール）－飛行時間型質量分析装置自体については、例えば、ラピッド コミュニケーションズ イン マス スペクトロメトリー 第12巻（1998年）第1463-1474項（Rapid Communications in Mass Spectrometry, Vol. 12 (1998) pp1463-1474）に記載がある。本実施例は第2図の四重極イオントラップと機能はほぼ同等だが、一度にトラップできるイオンの量を増加させることができる点が特徴的である。リニアトラップには、分析対象外イオンを除去し、分析対象イオンはトラップできる高周波電圧を印加する。

また、第52図に示すように、質量分析計は四重極イオントラップ質量分析計だけにすることも可能である。液体クロマトグラフなどの液体分離部により分離されたサンプル溶液は、イオン源に導入され、気体状イオンに変換される。生成された気体状イオンは、細孔101より差動排気部102に導入される。さらに、細孔103より高真空部104に設置されたイオン輸送部105を通過し、イオントラップ106に導入される。イオントラップ106には高周波電圧が高周波電源より供給され、イオントラップ106の中心部に気体状イオンはトラップされる。イオントラップ106には、分析対象外イオンを除去し、分析対象イオンはトラップできる高周波電圧が印加される。

一定時間トラップされた気体状イオンは、イオントラップ106に印加される高周波電圧を連続的に変化させることにより、イオンの m/z に応じてイオントラップ6より排出され、検出器110で検出される。検出器110の出力は情報処理部に導入され、イオン検出時間によりイオンの m/z を決定（1次質量分析）することができる。第47図の例と同様に、2次質量分析を行うこともできる。飛行時間型質量分析計に比較して、四重極イオントラップでは質量分析範囲や質量分解能、質量精度は低い、装置が小型化でき、高感度な分析が可能である。

以上の第50、51、52図に示された実施例においては、情報処理部からの指示を受けて高周波電圧を印加することにより、分析対象外イオンを1次質量分析前に除去し、分析したい微量成分について確実に質量分析が行われる。特に第51図に示されたリニアトラップを用いる場合には、リニアトラップは例えば第47図の四重極イオントラップと比較して容量が2桁高いものであるため、微量成分をより確実に質量分析することができる。

第46図における画面操作は、表示部と入力部とにより実行される。表示部で表示された入力画面では、分析に先立って、分析対象イオンの情報（イオンの質量や m/z など）を入力部により入力することがで

きる。先述のように第一のデータベースが製作され、格納手段において格納される。そして、第一のデータベースに基づき、情報処理部では高周波電源を制御し、イオントラップ106またはイオン輸送部105の多重極ポールに高周波電圧を印加する。その結果、イオン源よりイオントラップ106に導入されるイオンの中で、分析対象イオン以外のイオンに対して共鳴排出などの高周波電圧が印加され、分析対象イオンはイオントラップ106でトラップされる。また、分析に支障をきたす可能性のある分析対象外イオンが既知の場合、このようなイオンの情報を第二のデータベースに格納しておくこともできる。このことにより、分析対象外イオンは共鳴排出などの高周波電界により排除され、分析対象イオンはイオントラップ106でトラップさせることができる。以上の操作により、イオン源で生成されたイオンのなかで分析対象イオンが含まれる場合には、イオントラップ106でトラップされ、質量分析（1次質量分析）することができる。次に、1次質量分析で検出されたイオンの情報を第一のデータベースと照合し、一致するイオンに対して優先的にタンデム質量分析（2次質量分析）を行う。タンデム質量分析を行う際の優先順位としては、イオン強度の高いもの順、あるいは、フラグメントイオンが検出し易い多価イオンなどがある。次に、優先順位に従い、2次質量分析対象イオン（一種類）をイオントラップ6で単離（アイソレーション）し、CIDなどによりフラグメント化（解離）させる。第50図や第51図に示す実施例では、生成されたイオン（フラグメントイオン）は、電氣的な力により右方に輸送され、飛行時間型質量分析計107で分析される。また、第52図に示す実施例では、イオントラップ106で2次質量分析が実行される。このようなタンデム質量分析（MS/MS）シーケンスを分析対象イオンに対して順次施し、各々のMS/MSスペクトルを得る。さらに、同様の操作により、高次のタンデム質量分析{ MS^n ($n = 3, 4, \dots$)}を行うことも可能である。

第53図に、イオントラップにおけるイオンのトラップに関する模式

図を示す。第53 (a) 図に示すように、通常は入射イオンをトラップする高周波電圧がイオントラップに印加されるため、左方より導入される A^+ 及び B^+ イオンの混合物はその存在比に従いイオントラップにおいてトラップされる。例えば、 A^+ イオンが B^+ イオンより存在比が圧倒的に多い場合、トラップされるイオンは A^+ イオンが圧倒的に多くなる。一方、イオントラップでは、空間電荷効果によりトラップされるイオンの総量が制限される。そのため、イオントラップでトラップされる B^+ イオンの数が数個程度となることがあり、 B^+ イオンの検出が困難となることがある。また、 A^+ イオンのような存在比が高いイオンが幾つ

5 10 も混在する場合、イオントラップにおいて単離されCIDされるイオンは存在比が高いイオンのみとなり、 B^+ イオンのような存在比の低いイオンはタンデム質量分析の対象とすることができないことがある。一方、イオントラップにおいて、入射イオンをトラップする高周波電圧の他に A^+ イオンを共鳴排出する高周波電圧を重ね合わせて印加する場合、第53 (b) 図に示すように、 A^+ イオンはイオントラップに一旦導入されるが、加熱されてイオントラップから外部に排出される。その結果、 B^+ イオンはイオントラップで濃縮され、検出できる B^+ イオンの数を増加させることができる。このことは、 B^+ イオンの検出感度が向上することを意味し、タンデム質量分析も可能となる。また、第50、

15 20 51、52図に示すように、イオン輸送部 1 0 5 に入射イオンをトラップする高周波電圧の他に A^+ イオンを共鳴排出する高周波電圧を重ね合わせて印加すると、 A^+ イオンが直接イオントラップに導入されることを防止することができる。その結果、 B^+ イオンの検出感度がさらに向上する。本件の実施例では、高周波電圧印加により、イオン存在比が

25 低いイオンについて 2 - 3 倍の検出感度の向上が見られた。

第54、55、56図には、イオン源にMALDI（マトリックス支援レーザー脱離イオン化法）を用いた一実施例に基づく装置構成図を示す。第54図の装置例は四重極イオントラップ質量分析装置のものであり、第55図の装置例は四重極イオントラップ一飛行時間型質量分析装置のも

のである。イオントラップ 1 0 6 には、四重極イオントラップの他、第 56 図に示すように四重極リニアトラップを用いることもできる。試料サンプルはマトリックス物質とともにプレート 1 1 1 に固定化し、乾燥させる。このようにして作製したプレート 1 1 1 を真空装置内に設置し、パルスレーザー光を照射する。真空装置には窓 1 1 2 が設置され、大気圧下で発振させたレーザーからのレーザー光が窓 1 1 2 を透過して真空装置内に照射される。レーザー照射（ビーム径は約 0.1mm）によりプレート 1 1 1 からはマイクロ秒程度の間イオンが生成される。プレート 1 1 1 上のレーザー照射部位を移動させることにより、次々に気体状イオンを生成する。生成されたイオンは多重極ポールなどで構成されるイオン輸送部 1 0 5 を通過し、イオントラップ 1 0 6 に導入される。イントラップ 1 0 6 には高周波電圧が高周波電源より供給され、イオントラップ 1 0 6 の中心部に気体状イオンはトラップされる。本実施例ではプレート 1 1 1 は真空装置内に設置したが、大気圧下に設置することもできる。第 54、55、56 図に示された実施例においても、情報処理部からの指示を受けて高周波電圧を印加することにより、分析対象外イオンを 1 次質量分析前に除去し、分析したい微量成分について確実に質量分析が行われる。

第 57 図に、本発明のさらに別の質量分析システムの一実施例に基づく装置構成図を示す。本実施例は、二次元液体クロマトグラフィー／質量分析システムである。一次元目の液体クロマトグラフカラム（LC カラム）にインジェクションバルブより液体サンプルが導入されるが、移動相溶液にグラジエントをかけるために、二つの液体リザーバー 1 0 1 に用意された移動相溶液 2 種類が 2 台のポンプ 1 0 1 により液体流量を調節されてインジェクションバルブに導入される。LC カラムで分離された液体サンプルは逐次スイッチングバルブ 1 1 3 に導入され、トラップカラムで吸着される。トラップカラムでの吸着を一定時間行くと、ポンプ 1 0 1 は停止する。

次に、別の二つの液体リザーバー 1 0 2 に用意された移動相溶液

2種類が2台のポンプ102により液体流量を調節されて、トラップ
カラムに導入される。そして、トラップカラムに吸着された分離サン
プルを溶出させ、二次元目液体クロマトグラフカラム（LCカラム）に
導入され、さらに分離される。分離サンプルは逐次質量分析装置に導
5 入され、質量分析される。分離終了後、ポンプ102は停止し、ポン
プ1が動作する。一次元目LCカラムで分離される液体サンプルは、ト
ラップカラムで一定時間吸着され、二次元目LCカラムで分離され、質
量分析される。このようにして、二次元的にLC分離された液体サンプ
ルは、逐次質量分析される。混合しているサンプルの種類が少ない場
10 合には、一次元のLCだけで分離するLC/MS分析で対応可能だが、サン
プル種類が非常に多い場合には二次元LCでも完全に分離することは
出来ず、MSに導入されるサンプルは混合物であることが多い。先に述
べたように、同一サンプルに対してタンデム質量分析できるイオンの
種類には限りがあり、微量サンプルの場合には分析対象物質を優先的
15 にタンデム質量分析することが非常に有効である。

分析対象物質が予め明確化されており、分析サンプル数が多い場合
には、LCカラムを並列処理することにより、高スループット分析を行
うことができる。第58図に示す実施例では、LC/MS分析を行うが、LC
及びイオン源が2つ並列に用いられている。分析対象物質のLC溶出時
20 間が予測できれば、LC分析の開始時間をずらすことにより、分析対
象物質由来の気体状イオンが生成される時間をずらすことができる。即
ち、イオン源101より生成される分析対象物質由来の気体状イオン
を分析した後、イオン源102より生成される分析対象物質由来の気
体状イオンを分析する。イオン源と質量分析装置との結合部では、複
25 数のイオン源を時間的に切り替える。イオン源とLCカラムは一体化さ
れていても構わない。別の方法としては、イオン源は一台に固定し、
イオン源に導入される分離液体サンプルをバルブなどで切り替える
方法があるが、LC末端からイオン源までの距離が長くなり、イオン生
成時に分離度が低下する可能性がある。このようなLCの並列処理では、

分析対象物質由来の気体状イオンを分析しない待ち時間（1時間程度）を有効活用でき、高スループット分析に有利である。本実施例では、並列処理数が2だが、数を増加させても構わない。複数種類の物質を分析することも可能とするため、イオン源の移動時間と第一のデータベースにリストされた分析対象イオンとの対応やLC分析の開始時間を予め入力部で指定しておくことが便利である。

代謝物質の評価や診断においては、分析対象物質が予め明確化されており、その物質の定量が必要である。このような場合、その物質と化学的な性質は殆ど同一だが分子量だけが異なるような内部標準物質を一定量だけサンプルに添加すると正確な定量分析が可能となる。典型的な内部標準物質は、重水素や ^{13}C 、 ^{18}O 、 ^{15}N などの安定同位体で置換されたものである。LCなど分離手段での溶出時間は同一であり、壁面などへの吸着による損失や、イオン源におけるイオン化効率など化学的性質が同一で質量数が異なる点が特徴的である。このようなサンプルから得られる1次質量分析結果（質量スペクトル）では、第59図に示すように、二つのピークがペアとなって検出される。Aで示されたピークが分析対象物質のピークであり、Bで示されたものが同位体置換されたもののピークである。偶然にも同一質量で別物質由来のイオンが重なっている可能性があるため、二つのピークそれぞれにタンデム質量分析を施す。そして、2次質量分析の結果（MS/MSスペクトル）より分析対象物質の同定を行い、さらに、イオン強度（ピーク面積）の相対的な比率から定量を行っても構わない。このような定量を行う場合には、予め分析対象イオンをペアで第一データベースのリストに登録しておく必要がある。また、図では、矢印で示されたピーク以外にも幾つかのピークが検出されている。これらのピーク全てが第一データベースのリストに登録されたものと一致しても、矢印で示されたペアのピークは優先的にタンデム質量分析の対象とされなければならない。また、第一データベースのリストに登録されたイオンであっても、ペアの一方だけのピークしか検出されない場合、未

検出として、タンデム質量分析の対象とする必要はない。このような分析の出力結果は、濃度あるいは相対的比率（%など）でサンプル番号とともに表示される。診断などの場合には、正常値あるいは異常値の範囲が予め定められている。そのため、分析結果が予想される範囲を逸脱した場合、分かり易くするために、画面やプリントアウト、電子メールなどで表示される出力結果にその旨の表示（色、アンダーライン、アステリスク、フォントなど）が追加される。

ここで、以下に本発明の構成の例を列挙する。

（１）質量分析装置の測定対象となる物質をイオン化し、生成した様々なイオン種の中から特定の質量対電荷比 m/z を持つイオン種を選択して解離させ、更に、測定対象となるイオン種を選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、 $n-1$ 回（ n は $n \geq 1$ の整数）のイオン種を選択・解離を行い、それに対し質量分析して得られた n 段階目の質量分析（ MS^n ）結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対し、予め指定されたイオン種の特性データ（イオン種の質量数 m や、質量分析装置の前段に液体クロマトグラフィー或いはガスクロマトグラフィーが設置されている場合での液体クロマトグラフィー或いはガスクロマトグラフィーでの保持時間 t 等のデータに対し、そのいずれか、或いは、これらの複数種のデータ）と一致する可能性の有無を判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する。

（２）予め指定されたイオン種の特性データは、質量分析システムが内部で保有するデータベースに格納する。

（３）質量分析システムが内部で保有するデータベースを、一度測定されたイオン種の特性データ、或いは、一度同定された蛋白質に対して、指定された酵素により分解・発生が予測される様々なペプチドに対する特性データを自動格納する。

（４）質量分析システムが内部で保有するデータベースは、ユーザが

予め入力・指定した蛋白質に対して、指定された酵素により分解・発
生が予測される様々なペプチドに対する特性データを格納する。

5 (5) 質量分析システムが内部で保有するデータベースは、ユーザが
予め入力・指定した、ノイズや不純物由来の特定のイオン種等に対す
る特性データを格納するものとする。

(6) 質量分析システムが内部で保有するデータベースは、測定中
においても内部データベースに、既計測データが随時格納されるもの
とする。

10 (7) 予め指定されたイオン種の特性データと一致する可能性の有無
を判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内
に自動的に判定する方法において、 n 段階目の質量分析(MS^n)結果
であるマススペクトルは、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定
強度のピーク(イオンピーク)で表され、特性データと一致すると判
定された、或る m/z 値を持つイオンピークを、 MS^n の次の分析が MS^n (n
15 ≥ 2)の場合、 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とす
る、或いは、ターゲットとならないように回避する。

(8) 特性データと一致すると判定された、或る m/z 値を持つイオン
ピークを、 MS^n の次の分析が MS^n ($n \geq 2$)の場合、 MS^n の次の分析の選択・
解離のターゲットイオン種にならないように回避する方法において、
20 特性データと一致しないと判定されたピークのうち、強度の高い順に
 MS^n の次の分析のターゲットイオン種とする。

(9) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法
において、或る特定時間とは、 n 段階目のマススペクトル測定(MS^n)
から、次の分析測定を中断しない時間、または、 n 段階目のマススペ
25 クトル測定(MS^n)から次の分析へに移行時の準備時間、乃至は、
100msec、10msec、5msec、1msec以内のいずれかの時間であるもの
とする。

(10) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方
法において、 MS^n の次の分析内容とは、 n 段階目のマススペクトル(MS^n)

のうち、或る m/z 値を持つイオンピークの選択と n 回目の解離および $n+1$ 段階目のマススペクトル質量分析測定 (MS^{n+1}) するものとする。

(1 1) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 MS^n の次の分析内容とは、 n 段階目のマススペクトル測定 (MS^n) 結果を得た際に、 $n-1$ 段階目のマススペクトル (MS^{n-1}) において選定した、或る m/z 値を持つイオンピークとは異なる m/z 値を持つイオンピークを、 $n-1$ 段階目のマススペクトル測定 (MS^{n-1}) 結果から選定・解離し、再度 n 段階目のマススペクトル質量分析測定 (MS^n) する。

(1 2) n 段階目のマススペクトル測定 (MS^n) 結果を得た際に、 $n-1$ 段階目のマススペクトル (MS^{n-1}) において選定した、或る m/z 値を持つイオンピークとは異なる m/z 値を持つイオンピークを、 $n-1$ 段階目のマススペクトル測定 (MS^{n-1}) 結果から選定・解離し、再度 n 段階目のマススペクトル質量分析測定 (MS^n) する方法において、 n 段階目のマススペクトル測定 (MS^n) 結果を得た際に、 $n-1$ 段階目のマススペクトル (MS^{n-1}) において選定した、或る m/z 値を持つイオンピークとは、質量数 m が同じで価数 z が異なるイオンピークを、 $n-1$ 段階目のマススペクトル測定 (MS^{n-1}) 結果から選定・解離し、再度 n 段階目のマススペクトル質量分析測定 (MS^n) する。

(1 3) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 MS^n の次の分析内容とは、それ以上の多段解離分析するタンデム質量分析には進まず、次の試料に対して、一段階目の質量分析 (MS^1)、或いは、測定を終了する。

(1 4) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 MS^n の次の分析内容に応じて、タンデム質量分析装置の電圧などの運転条件を自動的に調節・変更する。

(1 5) MS^n の次の分析内容に応じて、タンデム質量分析装置の電圧などの運転条件を変更する方法において、 MS^n の次の分析が MS^n ($n \geq 2$) の場合、選択・解離ターゲットである親イオンの質量対電荷比 m/z の

値に応じて、タンデム質量分析装置の電圧などの運転条件を自動的に調節・変更することを特徴とする質量分析システム。

(16) 特性データとは、イオン種の、質量数や、価数や、質量対電荷比 m/z 値や、検出強度や、液体クロマトグラフィー(LC)或いはガスクロマトグラフィー(GC)の保持時間や、LC或いはGCの溶媒或いは移動相比率や、LC或いはGCの流量やグラジエントや、2次元LCを用いる場合は1次元LCのイオン交換にて分割されたサンプルの番号や、MADLIイオン源を用いる場合の試料プレートにおけるスポット位置又は番号又は座標や、ユーザ指定などによりイオン種毎に指定される、格納された特性データと一致したイオン種に対する対処内容(MS^n ($n \geq 1$)の次の分析でのターゲットイオン種から外す、或いは、 MS^n ($n \geq 1$)の次の分析でのターゲットイオン種にする、或いは、質量分析系にイオン試料を入射時或いは入射以前に当該イオン種を除去)や、測定日時や使用したLC或いはGCのカラム番号やタンデム質量分析 MS^n の次数 n や質量分析装置の運転条件などの分析条件や、蛋白質やペプチド試料の場合でのアミノ酸配列のようなイオン種に対する推定される構造に関する情報などのデータとする。

(17) 液体クロマトグラフィー(LC)或いはガスクロマトグラフィー(GC)の保持時間において、指定された基準物質の実測された保持時間と、内部に保有するデータベースなどに既に格納されている基準物質の保持時間との比較により、実測データのリテンションタイムを自動的に補正・校正する機能を有することを特徴とする質量分析システム。

(18) イオン種の、質量数や、質量対電荷比 m/z 値において、質量数が導出される際に、同位体ピークを伴っている場合は、同位体無し
のピークの質量数とし、また、質量対電荷比 m/z 値に関しては、測定開始からの経過時間によって変動する場合、 m/z 値が既知である、少なくとも1種類以上の基準物質を試料に含み、基準物質が複数の場合は、LCやGCの保持時間の異なる基準物質を選定し、実測された基準物質の m/z 値と、既知である m/z 値とを比較することにより、測定開

始からの経過時間によって変動する m/z 値を自動的に補正・校正する機能を有するものとする。

(19) 予め指定されたイオン種の特性データを、ペプチドの特性データとする。

5 (20) 予め指定されたイオン種の特性データを、特定の蛋白質由来のペプチドの特性データとする。

(21) 予め指定されたイオン種の特性データを、特定の糖鎖などの修飾構造の特性データとする。

10 (22) 予め指定されたイオン種の特性データを、特定の化学物質の特性データとする。

(23) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定することを特徴とする質量分析システムにおいて、ユーザが予め入力する項目として、消化酵素や同位体ピーク判定の必要性の有無や内部データベースとの照合・検索の必要性の有無やイオン選定分解能などとする。

15 (24) 予め指定されたイオン種の特性データを、リン酸化などの修飾構造つきの蛋白質やペプチドの特性データとする。

(25) 予め指定されたイオン種の特性データと一致する可能性の有無を判定する方法において、ユーザ指定などにより指定された、裕度或いは範囲内で一致するか否かを判定する。

20 (26) 予め指定されたイオン種の特性データと一致する可能性の有無を判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、本システムにより決定された MS^n の次の分析内容、或いは、 MS^n ($n \geq 2$) の場合は選択・解離のターゲットイオン種を、ディスプレイやファイル等に表示する。

25 (27) MS^n の次の分析内容を表示する方法において、 MS^n の次の分析内容に関して、ユーザの確認を求める、確認が得られたら MS^n の次の分析を実行するといった等の、ユーザとの対話インターフェースを設ける。

(28) 質量分析システムにおいて、複数の情報処理部を持ち、各情

報処理部において、処理を並列化する。

(29) 複数の情報処理部による並列化処理の方法において、1つのデータベースを分割し、分割されたデータベースを複数の情報処理部に割り振り、各情報処理部毎に分割データベース検索処理を実施させることにより、データベース検索を並列化処理する。

(30) 複数の情報処理部による並列化処理の方法において、データベースが複数ある場合、各データベースを複数の情報処理部に割り振り、各情報処理部毎にデータベース検索処理を実施させることにより、複数のデータベース検索を並列化処理する。

(31) n 段階目の質量分析 (MS^n) のマスペクトル測定結果に対し、予め指定されたイオン種の特性データと一致する可能性の有無を判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定することを特徴とする質量分析システムにおいて、質量分析装置の前段に液体クロマトグラフィー或いはガスクロマトグラフィーが設置されている場合に、試料を液体クロマトグラフィー或いはガスクロマトグラフィーに通すことにより、通過時の保持時間の違いにより、時間的に分離された試料が、その後段の質量分析部により、質量分析される分析に対し、試料がすべて液体クロマトグラフィー或いはガスクロマトグラフィーを通過し質量分析される計測を、同じ試料に対して少なくとも2回以上繰り返し計測し、前回の計測で、内部に保有するデータベースに格納した、 MS_2 分析を実施した、高強度などの親イオンに関する特性データを利用して、2回目以降は、低強度などの未計測の低強度イオンを優先的に MS_2 分析する。

(32) 質量分析装置の測定対象となる物質をイオン化し、生成した様々なイオン種の中から特定の質量対電荷比 m/z を持つイオン種を選択して解離させ、更に、測定対象となるイオン種を選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、 $n-1$ 回のイオン種を選択・解離を行い、それに対し質量分析して得られた n 段階目の質量分析 (MS^n) 結果である、イ

オンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対し、同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する。

5 (33) $n-1$ 回のイオン種の選択・解離を行い、それに対し質量分析して得られた n 段階目のマススペクトル測定結果 (MS^n) に対し、予め指定されたイオン種の特性データと一致する可能性の有無を判定する方法において、 n 段階目のマススペクトル測定 (MS^n) 結果における、異なる m/z 値を持つ各イオンピークに対し、同位体ピークを判定し、同位体ピークと推定されたピークとの間隔からイオン価数を導出し、各イオンピークの質量数 m を算出し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する。

15 (34) 同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、イオンピーク間隔が 1.1Da 以下となるピークで、質量対電荷比 m/z の大きい方のピークを同位体ピークと推定し、同位体ピークと推定されたピークとの間隔からイオン価数を導出し、各イオンピークの質量数 m を算出し、その質量数 m の値に基づいて、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する。

20 (35) 同位体ピーク判定により、算出されたイオン価数やイオンピークの質量数 m を、ディスプレイやファイル等に表示する。

(36) 同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、同位体ピークと推定されたピークが、推定算出された各イオンピークの質量数 m から同位体ピークの強度分布を算出し、その算出した強度分布に一致、
25 或いは、誤差 50%未満で一致しているかで同位体ピークか否かを或る特定時間内に自動的に判定する。

(37) 同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、予めイオンの質量数 m に応じて、同位体ピークの強度分布を計算し、その結果

である同位体ピークの分布パターンをメモリやデータベースなどの記憶媒体で記憶しておき、推定算出された各イオンピークの質量数 m に対する同位体ピークの分布パターンが、推定同位体ピークの分布パターンと一致、或いは、誤差 50%未満で一致しているかで同位体ピークか否かを或る特定時間内に自動的に判定する。

(38) 同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定するシステムにおいて、更に、各イオンピークに対する価数 z 、及び、質量数 m 、或いは、質量数から推定される元素構成分布等のデータを、表示部により、表示する、
10 或いは、データファイルとして排出、或いは、内部データベースに格納する。

(39) 同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 MS^n の次の分析のターゲットとするイオンピークの選定の際、同位体ピークを選択回避する、或いは、同位体を含まないピークを選択することを特徴とする質量分析システム。

(40) 同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 MS^n の次の分析の選択・解離ターゲットとするイオンピークの選定の際、同位体ピークも含めて、選択する。

(41) 同位体ピークを判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 MS^n の次の分析の選択・解離ターゲットとするイオンピークの選定の際、価数が2価以上のイオン種を優先的に選択する。

(42) 予めイオンの質量数 m に応じて、同位体ピークの強度分布を計算し、その結果である同位体ピークの分布パターンをメモリやデータベースなどの記憶媒体で記憶しておき、推定算出された各イオンピークの質量数 m に対する同位体ピークの分布パターンが、推定同位体ピークの分布パターンと一致、或いは、誤差 50%未満で一致して

いるかで同位体ピークか否かを或る特定時間内に自動的に判定する方法において、非常に近い質量対電荷比 m/z 値を持ち、質量数 m や価数 z が異なる複数のイオン種に対して、各々の質量数 m に応じて、予め同位体ピークの強度分布を計算し、その結果である同位体ピークの分布パターンをメモリやデータベースなどの記憶媒体で記憶して、
5 n 段階目のマススペクトル測定 (MS^n) 結果におけるピークの分布パターンと一致、或いは、誤差 50%未満で一致しているかで、複数イオン種が混在するピークか否かを或る特定時間内に自動的に判定することを特徴とする質量分析システム。

10 (43) 非常に近い質量対電荷比 m/z 値を持ち、質量数 m や価数 z が異なる複数のイオン種に対して、各々の質量数 m に応じて、予め同位体ピークの強度分布を計算し、その結果である同位体ピークの分布パターンをメモリやデータベースなどの記憶媒体で記憶して、 n 段階目のマススペクトル測定 (MS^n) 結果におけるピークの分布パターンと一致、或いは、誤差 50%未満で一致しているかで、複数イオン種
15 が混在するピークか否かを或る特定時間内に自動的に判定するシステムにおいて、複数のイオン種が混在すると判定されたピークを、 MS^n の次の分析のターゲットとして、選択回避する、或いは、選択する。

(44) 複数のイオン種が混在すると判定されたピークを、 MS^n の次の分析のターゲットとして選択するシステムにおいて、複数のイオン種の混在の可能性を表示し、複数のイオン種の混在を判定した際に得られた情報である、複数のイオン種の質量数 m や価数 z を、 MS^n の次の分析の結果得られたデータ解析に用いる。
20

(45) 予め指定されたイオン種の特性データとは、質量分析の前処理の段階で、同位体でラベル化された試料と同位体ラベル化されない試料が混合された場合、同位体でラベル化された試料由来のイオンの特性データとする。
25

(46) $n-1$ 回のイオン種を選択・解離を行い、それに対し質量分析して得られた n 段階目のマススペクトル測定結果 (MS^n) に対し、予

め指定されたイオン種の特性データと一致する可能性の有無を判定する方法において、予め指定されたイオン種の質量数 m 、及び、想定範囲内の価数 ($1 \leq z \leq Nz$) から算出される質量対電荷比 m/z 値に基づき、 n 段階目のマスペクトル測定 (MS^n) 結果における、各イオンピークの m/z 値に対し、一致するか否かを判定する。

(47) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 MS^n のスペクトルデータを解析し、或る特定時間内に得られた各マスピークがノイズか否かを判定し、ノイズと判定されたピークは自動的に除外する。

(48) MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する方法において、 n 段階目の質量分析 (MS^n) 結果における各イオンピークにおいて、計測時間毎に強度が 50%以上変化するピークは、 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とする、或いは、ターゲットとならないように回避する。

(49) 測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、質量分析装置として、イオントラップ型質量分析装置とする。

(50) 測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、質量分析装置として、イオントラップ-飛行時間型質量分析装置とする。

(51) 測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、質量分析装置として、リニアトラップ-飛行時間型質量分析装置とする。

(52) イオントラップ、或いは、請求項 33 に記載のリニアトラップにおいて、 MS^n の次の分析内容が MS^n ($n \geq 2$) の場合、選択・解離ターゲットイオン種の質量対電荷比 m/z に応じて、ターゲットイオン種のトラップ・アイソレーション時のイオントラップ又はリニアトラッ

プに印加する高周波電圧（周波数或いは電圧）を自動的に調整・変化させる。

（５３）イオントラップ、或いは、請求項 33 に記載のリニアトラップにおいて、 MS^n の次の分析内容が MS^n ($n \geq 2$) の場合、解離ターゲットイオン種を、請求項 37 に記載の衝突誘起解離 (CID) により解離する場合、解離ターゲットイオン種の質量対電荷比 m/z に応じて、ターゲットイオン種のトラップ・アイソレーション時のイオントラップ又はリニアトラップに印加される高周波電圧の他に重畳印加する衝突誘起解離用の補助交流（周波数或いは電圧）を自動的に調整・変化させる。

（５４）測定対象となるイオン種を選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、質量分析装置として、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴 (FTICR) 型質量分析装置とする。

（５５） MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定処理する質量分析システムにおける計算処理に対し、並列計算機を利用する。

（５６） MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定処理する質量分析システムにおける計算処理に対し、必要なデータの格納に、キャッシュメモリや、ハードディスクを利用する。

（５７） MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定処理する質量分析システムにおける計算処理に対し、内部に保有するデータベース格納データなどの必要なデータの格納に、メモリや、ハードディスクを利用する方法において、ユーザ指定などにより決められたある時間間隔で、ハードディスク内の必要なデータをメモリに書き込み、質量分析の測定の間は、メモリに常時アクセス可能な状態とし、メモリ上のデータを利用及びデータ格納することにより、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定処理する。

（５８） MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定処理する質量分析システムにおける計算処理に対し、内部に保有するデータ

ベース格納データなどの必要なデータの格納に、メモリや、ハードディスクを利用する方法において、質量分析の測定が開始する際に、ハードディスク内の必要なデータをメモリに書き込み、質量分析の測定の間は、メモリに常時アクセス可能な状態とし、メモリ上のデータを解析処理に利用及びデータ格納し、質量分析の測定が終了する際に、メモリ上の必要なデータをハードディスクに書き込みすることにより、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定処理する。

(59) 測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、イオン種の解離方法として、衝突誘起解離 (CID)、或いは、電子捕獲解離 (ECD) を採用する。

(60) 測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、 n 段階目の質量分析 (MS^n) 結果における各イオンピークにおいて、最大強度を持つピークに対し、最大強度に対する強度比が 70%未満であるイオンピークを、 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とする、或いは、ターゲットとならないように回避する。

(61) 測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、 n 段階目の質量分析 (MS^n) 結果における各イオンピークにおいて、ユーザ指定などにより決められた、ある期間以上に亘って、何度も検出され続けているイオン種に対して、 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とする、或いは、不純物由来ノイズピークと判定して、 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とならないように回避する。

(62) 測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、 n 段階目の質量分析 (MS^n) 結果における各イオンピークにおいて、ユーザ指定などにより決められた、ある期間以内で、何度も検出され

続けているイオン種に対して、 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とする、或いは、不純物由来ノイズピークと判定して、 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とならないように回避することを特徴とする質量分析システム。

- 5 (63) ユーザ指定などにより決められた、ある期間以内で、何度も検出され続けているイオン種に対して、内部に保有するデータベースに格納されたデータと、リテンションタイム以外のデータもある裕度で一致し、リテンションタイムもある裕度で一致していても、前記の、ユーザ指定などにより決められた、ある期間以内であれば、何度でも
- 10 MS^n の次の分析の選択・解離のターゲットイオン種とした MS^{n+1} 分析が実施され、前記の、ユーザ指定などにより決められた、ある期間以内に得られた、同じイオン種を選択・解離のターゲットイオン種とした MS^{n+1} 分析データは、測定中、あるいは、測定後に積算処理する。

- (64) 質量分析システムが内部で保有するデータベースに、 MS^n ($n \geq 2$) 分析を行ったイオン種の情報および測定情報・条件を、データの一纏まり（データセット）として、自動的に登録番号を付けて格納する。
- 15

- (65) MS^n ($n \geq 2$) 分析を行ったイオン種の情報および測定情報・測定条件は、イオンの質量数 m 、価数 z 、イオン強度、液体クロマトグラフィーまたはガスクロマトグラフィーでの保持時間、及び、イオンを蓄積する手段を有する場合は、イオン種の蓄積時間とする。
- 20

- (66) MS^n ($n \geq 2$) 分析を行ったイオン種の情報および測定情報・測定条件を、質量分析システムが内部で保有するデータベースに、登録番号を付けて格納する方法において、登録番号、乃至は、データセット内のデータの条件を指定することにより、該当した登録番号、乃至は、データの条件を満足するデータを含むデータセットに対して、実測マススペクトルデータを参照、表示、またはファイルを排出する。
- 25

- (67) MS^n ($n \geq 2$) 分析を行ったイオン種の情報および測定情報・測定を、質量分析システムが内部で保有するデータベースに、登録番号

を付けて格納する方法において、測定したマススペクトルデータに対して自動的に評価または解析を行い、その結果である評価指標を前記データベースに自動的に格納する。

5 (68) 測定したマススペクトルデータに対して自動的に評価または解析を行い、その結果である評価指標をデータベースに自動的に格納する方法において、測定スペクトルデータの信頼性や品質を評価する。

10 (69) 測定したマススペクトルデータの評価指標は、測定対象の測定時間と測定対象の液体クロマトグラフィーまたはガスクロマトグラフィーから溶出するイオンの検出強度がピーク（頂点）になる時点と、測定時点での時間的ずれ、あるいはS/N比を評価した指標とする。

15 (70) 測定したマススペクトルデータに対して自動的に評価または解析を行い、その結果である評価指標をデータベースに自動的に格納する方法において、測定対象がペプチドである場合には、MS²スペクトルデータを解析した結果、読み取れたアミノ酸の数およびその判定理由・アミノ酸解読結果を前記データベースに格納する。

20 (71) MSⁿ($n \geq 2$)分析を行ったイオン種の情報および測定情報・測定条件を、質量分析システムが内部で保有するデータベースに、登録番号を付けて格納する方法において、MS¹分析において、前記データベースに格納したデータセット（イオン種及び測定情報・測定条件）から、ある裕度の範囲内で一致すると判定されたデータベース登録データセットが複数ある場合、自動的に重複するデータセットを削除、あるいは加算処理する。

(72) 同一のデータセットと評価する裕度や価数、質量数、保持時間などの情報はユーザが指定する。

25 (73) MSⁿ($n \geq 2$)分析を行ったイオン種の情報および測定情報・測定条件を、質量分析システムが内部で保有するデータベースに、登録番号を付けて格納する方法において、前記データベースに格納したイオン種情報から、同一のイオンと判定されるイオン種情報を包含するデータセットが複数ある場合には、自動的に、重複するイオン種情報

を包含するデータセットを削除することを特徴とする質量分析システム。

(74) 質量分析システムが内部で保有するデータベースに格納したイオン種情報のうち、同一のイオンと判定されるイオン種情報を包含するデータセットが複数ある場合には、自動的に、重複するイオン種情報を包含するデータセットを削除する方法において、自動的に重複するイオン種情報を包含するデータセットと対応するマススペクトルデータを削除する、または重複するイオン種情報を包含するデータセットと対応するマススペクトルデータを加算処理する。

(75) データベースに格納したイオン種の情報から、同一のイオンと判定する方法において、同一のイオンとは、質量数、価数、液体クロマトグラフィーまたはガスクロマトグラフィーの保持時間が一定の裕度内で一致するイオンとする。

(76) MS^n の次の分析内容として、既に計測した MS^n 分析の際に選択・解離のターゲットイオン種（親イオン）と、質量数が同じで価数が異なるイオン種を選択・解離ターゲットイオン種として、 MS^n ($n \geq 2$) 分析を行う場合、既に計測した MS^n のスペクトルデータに、質量数が同じで価数が異なるイオン種を選択・解離ターゲットイオン種として、得られた MS^n ($n \geq 2$) スペクトルデータを融合或いは加算する処理を実施する。

(77) MS^n ($n \geq 2$) 分析を行ったイオン種の情報および測定情報を、質量分析システムが内部で保有するデータベースに、登録番号を付けて格納する方法において、 MS^n ($n \geq 3$) の分析を行った場合には、 MS^n ($n \geq 3$) 分析の対象とした前駆イオンを構造中に含むイオン種を MS^2 分析した際のマススペクトルデータと MS^n ($n \geq 3$) 分析をした際のマススペクトルデータを加算処理したものを、前記データベースに登録番号を付けて格納する。

(78) MS^n ($n \geq 2$) 分析を行ったイオン種の情報および測定情報を、質量分析システムが内部で保有するデータベースに、登録番号を付け

て格納する方法において、同一物質に対して、異なる解離方法を用いて MS^2 分析を行った際に得られたマススペクトルデータがある場合には、それらのマススペクトルデータを加算処理したものを、前記データベースに登録番号をつけて格納する。

- 5 (79) 異なる解離方法とは、衝突誘起解離 (CID)、あるいは電子捕獲解離 (ECD) とする。

(80) 複数のマススペクトルデータを加算処理する方法において、各マススペクトルデータを加算する割合をユーザが指定可能なものとする。

- 10 (81) 質量分析システムが内部で保有するデータベースは、蛋白質やペプチドを分析対象として得られた MS^n のスペクトルデータを解析した結果、リン酸化などの修飾構造が付加していると推定された場合、推定される修飾構造の種類、修飾構造が付加している部位 (アミノ酸配列のどのアミノ酸に付加しているか) の情報も格納する。

- 15 (82) 質量分析システムが内部で保有するデータベースとして、公開されているような汎用的な蛋白質のアミノ酸配列データベースに格納されている、全ての、或いは、一部の蛋白質に対して、様々な種類の酵素により酵素消化した際に生成されるペプチド配列、或いは、酵素消化して生成される各ペプチド配列の質量数を格納し、 MS^1 の質量スペクトルデータ上のイオンピークに対して、当該データベースに
20 格納されたデータと一致する可能性の有無を判定し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する。

- (83) MS^1 の質量スペクトルデータ上のイオンピークに対して、前記酵素消化ペプチド配列、或いは、酵素消化ペプチド質量数のデータベース格納されたデータと一致する可能性の有無を判定し、ある裕度
25 で一致するイオン種、或いは、一致しないイオン種を、 MS^2 分析の選択・解離ターゲットイオン種 (親イオン) として MS^2 分析を、 MS^n の次の分析として、或る特定時間内に自動的に判定する。

(84) 質量分析システムが内部に保有するデータベースに格納され

たデータのうち、指定された、登録番号、乃至は、データの条件を満足するデータを含むデータセットに対して、実測マスペクトルデータを参照、表示、またはファイルを排出する方法において、実際に測定したマスペクトルデータから、同位体ピークを除去し、様々な価数のイオンピークを 1 価に変換する機能を有するものとする。

(85) 質量分析システムが内部に保有するデータベースに格納されたデータのうち、指定された、登録番号、乃至は、データの条件を満足するデータを含むデータセットに対して、実測マスペクトルデータを参照、表示、またはファイルを排出する方法において、同位体ピークと判定されたピークのイオン強度を、モノアイソトピックピークの強度に足し合わせる。

(86) 質量分析装置の測定対象となる物質をイオン化し、生成した様々なイオン種の中から特定の質量対電荷比 m/z を持つイオン種を選択して解離させ、更に、測定対象となるイオン種を選択と解離および測定を多段階繰り返すタンデム型質量分析装置を用いた質量分析システムにおいて、 $n-1$ 回 ($n \geq 2$) のイオン種を選択・解離を行い、それに対し質量分析して得られた n 段階目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マスペクトルデータを測定の実時間内に解析し、その結果に基づき、 MS^n の次の分析内容を或る特定時間内に自動的に判定する。

(87) 質量分析装置の測定対象となる物質を、タンパク質やペプチド或いは修飾構造付きのペプチドとする。

(88) 質量分析装置の測定対象となる物質が、糖鎖などの修飾構造、或いは、修飾構造を持つ化合物であるものとする。

(89) 質量分析装置の測定対象となる物質が、限られた種類の基本構造を構造単位として、それらが結合して構成されている物質とする。

(90) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マスペクトルデータに対して行う解析とは、マスペクトルデータにおけるマスピーク

間隔、質量対電荷比 m/z 、および強度分布から、アミノ酸、修飾構造付きアミノ酸、単糖など、親イオンを構成する構造単位、或いは、構造単位が幾つか結合された構造を、ある特定時間内に推定する。

5 (9 1) 親イオンを構成する構造単位をある特定時間内に推定する際に、質量分析装置の測定対象となる物質が、ペプチドや修飾構造付きペプチドである場合、マススペクトルデータのマスピーク間隔から、該当するアミノ酸、或いは、アミノ酸が幾つか結合された構造を推定する。

10 (9 2) マススペクトルデータのマスピーク間隔から、該当するアミノ酸を推定する際に、アミノ酸鎖から成るペプチドの N 末端、C 末端の両端から、順次、解離されたアミノ酸の推定を実施する。

(9 3) マススペクトルデータのマスピーク間隔から、該当するアミノ酸を推定する際に、ある一定値以上の精度またはスコアで推定されたアミノ酸の数を導出する。

15 (9 4) n 段目の質量分析 (MS^n) マススペクトルデータ ($n \geq 2$) を解析した結果、ある一定値以上の精度またはスコアで推定されたアミノ酸の数が、ユーザ指定等で指定されたある数以上の場合は、次の MS^1 分析測定を実施、または測定を終了し、指定されたある数未満の場合は、 MS^n データ ($n \geq 2$) で検出されたイオン種の一つを選定・解離し質量分析する MS^{n+1} 分析、或いは、 MS^n 分析の親イオンとほぼ同じ質量数で価数の異なるイオン種が MS^{n-1} データで検出されていた場合は、そのイオン種を選定・解離し、再度 MS^n 分析を、自動的に実施する。

25 (9 5) ある一定値以上の精度またはスコアで推定されたアミノ酸の数が、指定されたある数未満であり、 MS^n データ ($n \geq 2$) で検出されたイオン種の一つを選定・解離し質量分析する MS^{n+1} 分析を実施する場合に、 MS^n データ ($n \geq 2$) で検出されたイオン種において、精度またはスコアが一定値に満たないアミノ酸を含むピークのうち、 m/z 値の最も大きいピークを親イオンとして自動的に選定する。

(9 6) マススペクトルデータのマスピーク間隔から推定された 1 つ

のアミノ酸の質量数が、他の種類のアミノ酸が2つ以上結合した際の質量数の和とほぼ等しい場合、そのアミノ酸を含むピークを親イオンとして、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を自動的に実施する。

5 (97) マススペクトルデータのマスピーク間隔を解析した結果、推定されるアミノ酸がリン酸化糖の修飾構造を付加している可能性がある場合には、そのアミノ酸を含むピークを親イオンとして、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を自動的に実施する。

10 (98) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトルデータに対して行う解析とは、該当するアミノ酸などの構造単位が脱離したピークからの脱水ピーク、または脱 NH_3 ピークなど、一つの構造単位由来と推定される、一つ或いは複数のマスピークを同一種のピーク群として処理し、同一種ピーク群の数を算出する。

15 (99) 同一種ピーク群の数が、ユーザ指定等により指定されたある数以上の場合は、次のイオンの測定を実施、または測定を終了し、指定されたある数未満の場合は、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する。

20 (100) 同一種ピーク群の数が、ユーザ指定等により指定されたある数未満で、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する場合には、親イオンに、ピーク群とピーク群の間隔が最大となる、 m/z 値の大きいピーク群の中から親イオンを自動的に選定する。

25 (101) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対して測定の時間内に行う解析において、測定対象となる物質が糖鎖の場合には、マススペクトルデータのマスピーク間隔から、該当する単糖、或いは、単糖が幾つか結合された構造を推定する。

(102) マススペクトルデータのマスピーク間隔から、該当する単糖、或いは、単糖が幾つか結合された構造を推定する際に、ある一定値以上の精度またはスコアで推定された単糖、或いは、単糖が幾つか

結合された構造の数を導出することを特徴とする質量分析システム。

(103) ある一定値以上の精度またはスコアで推定された単糖の数が、ユーザ指定等から指定されたある数以上である場合は、次の MS^1 分析測定を実施、または測定を終了し、指定されたある数未満の場合は、 MS^n データ ($n \geq 2$) で検出されたイオン種の一つを選定・解離し質量分析する MS^{n+1} 分析、或いは、 MS^n 分析の親イオンとほぼ同じ質量数で価数の異なるイオン種が MS^{n-1} データで検出されていた場合は、そのイオン種を親イオンとして選定・解離し、再度 MS^n 分析を、自動的に実施する。

(104) ある一定値以上の精度またはスコアで推定された単糖の数が、ユーザ指定等から指定されたある数未満で、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する場合に、親イオンに、精度またはスコアが一定値に満たない単糖を含むピークのうち、 m/z 値の最も大きいピークを自動的に選定する。

(105) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対して測定の実時間内に行う解析は、ある特定時間内に同位体ピークを判定し、同位体ピークを除いて得られた MS^n ($n \geq 2$) スペクトルデータに対して実施する。

(106) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対して測定の実時間内に行う解析は、ある特定時間内に同位体ピーク及び各イオンの価数を判定し、同位体ピークを除き、更に 1 価に変換したスペクトルデータ或いはピークリストに対して実施する。

(107) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対して測定の実時間内に行う解析とは、同位体ピークの判定とイオンの価数の判定とする。

(108) MS^n の次の分析内容とは、 MS^n データ ($n \geq 2$) で検出されたイ

オン種の一つを選定・解離し質量分析する MS^{n+1} ($n \geq 2$) 分析とする。

(1 0 9) MS^n の次の分析内容として、 MS^n 分析の親イオンとほぼ同じ質量数で価数の異なるイオン種が MS^{n-1} データで検出されていた場合に、そのイオン種を親イオンとして選定・解離し、再度 MS^n ($n \geq 2$) 分析を実施する。

(1 1 0) マススペクトルデータにおける強度分布に関して、各アミノ酸間の解離し易さ、または強度分布のデータベースに基づいて解析する。

(1 1 1) ある一定値以上の精度またはスコアで推定されたアミノ酸の数が、指定されたある数未満であり、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する場合に、親イオンとして、y イオンを優先的に選定する。

(1 1 2) ある一定値以上の精度またはスコアで推定されたアミノ酸の数が、指定されたある数未満であり、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する場合に、親イオンとして、2 価イオンを優先的に選定する。

(1 1 3) マススペクトルデータのマスピーク間隔から推定されたアミノ酸配列に、解離が生じにくい配列が含まれる場合は、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する。

(1 1 4) マススペクトルデータのマスピーク間隔から推定されたアミノ酸配列に、指定した配列が含まれる場合は、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する。

(1 1 5) 親イオンを構成する構造単位を、ある特定時間内に推定する方法を、de novo ペプチドシーケンス法とする。

(1 1 6) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対して測定の時間内に行う解析において、ユーザ指定或いは自動的に設定された閾値未満の強度のピークを除去した後、残ったピーク数を導出し、マスピーク数により、次の分析内容を決定する。

(1 1 7) 次の分析内容とは、マスピーク数が、ユーザ指定等により決まったある数以上の場合は、次の MS^1 分析測定を実施、または測定

を終了し、指定されたある数未満の場合は、 MS^n データ ($n \geq 2$) で検出されたイオン種の一つを選定・解離し質量分析する MS^{n+1} 分析、或いは、 MS^n 分析の親イオンとほぼ同じ質量数で価数の異なるイオン種が MS^{n-1} データで検出されていた場合は、そのイオン種を親イオンとして選定・解離し、再度 MS^n 分析を、自動的に実施する。

(118) n 段目の質量分析 (MS^n) 結果である、イオンの質量対電荷比 m/z に対する測定強度のピークで表された、マススペクトル測定結果に対して測定の時間内に行う解析とは、タンパク質の配列を酵素消化した際のペプチド配列或いは当該ペプチド配列の質量数を格納したデータベース検索を行う。

(119) マススペクトル測定データに対し、前記データベース内のペプチド配列を更に部分配列化し、更に、それらの質量数を格納したデータベース検索を実施し、ペプチドが同定されなかったイオンに対してのみ、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を実施する。

(120) 解読されたアミノ酸の数が指定されたある数未満の場合は、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を自動的に実施する際に、解読を行った MS^n マススペクトルデータの親イオンの価数が 1 価であり、 MS^n 分析の親イオンとほぼ同じ質量数で価数の異なる (価数が 2 以上の) イオン種が MS^{n-1} データで検出されていた場合は、そのイオン種を親イオンとして選定・解離し、再度 MS^n 分析を実施する。

(121) 解読されたアミノ酸の数が指定されたある数未満の場合は、 MS^{n+1} 分析または再度 MS^n 分析を自動的に実施する際に、解読を行った MS^n マススペクトルデータの親イオンの価数が 2 価以上である場合には、 MS^{n+1} 分析を実施する。

産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明は、多段階解離して質量分析 (MS^n) する際、 MS^n の各段階において、 MS^n スペクトルに含まれる情報を有効に活用し、次の分析内容の判定、 MS^{n+1} 分析を実施する際の親イ

オンの選定などの分析フローの最適化を、測定の実時間内に、高効率、かつ、高精度に実施する自動判定するシステムであるため、計測の無駄なく、ユーザの欲するターゲットのタンデム質量分析が可能となる。

- 5 また、本発明によれば、1次質量分析を行う前に分析対象としないイオンを排除することができるため、1次質量分析において分析対象イオンの検出が容易になる。そのため、目的とする物質（分析対象イオン）のタンデム質量分析が、夾雑成分の多いサンプルに対しても、行うことができる。

- 10 さらに、本発明によれば、特にイオントラップを用いた質量分析装置の場合、分析対象としないイオンのトラップが困難となり、イオントラップの空間電荷効果の影響を低減することができる。そのため、目的とする物質（分析対象イオン）のタンデム質量分析が、高感度で行うことができる。

請 求 の 範 囲

1. 質量分析装置の測定対象となる物質をイオン化するイオン化手段と、前記イオン化手段により生成されたイオンの中から特定の質量
5 対電荷比 m/z を持つイオン種を選択して解離させる手段と、測定対象となるイオン種を選択と解離および測定を複数段階繰り返す質量分析システムにおいて、

$n-1$ 回 (n は $n \geq 1$ の整数)のイオン種を選択及び解離を行い、前記選択
および解離が行われたイオンイオンの質量対電荷比 に対する測定強
10 度のピークを取得する質量分析データ取得手段と、前記マススペクトルデータ取得手段により取得されたイオンの質量対電荷比に対する測定強度のピークと所定のイオン種の特性データとを比較することにより前記選択および解離が行われたイオンが前記所定のイオン種と一致する可能性の有無を判定する一致度判定手段と、前記一致度判
15 定手段の判定結果に基づき、 n 段階目の質量分析の次の分析内容を判定する次分析内容判定手段とを有することを特徴とする質量分析システム。

2. 請求の範囲第1項において、前記一致度判定手段において予め指定されたイオン種と一致すると判定されたイオンに対応するイオン
20 ンピークを次の分析の選択および解離のターゲットとしないことを特徴とする質量分析システム。

3. 請求の範囲第1項において、前記次分析内容判定手段の前記 n 段階目の質量分析の次の分析内容が、 n 段階目のマススペクトルのうち、或る m/z 値を持つイオンピークの選択と n 回目の解離および $n+1$
25 段階目のマススペクトル質量分析測定であることを特徴とする質量分析システム。

4. 請求の範囲第1項において前記次分析内容判定手段の n 段階目の質量分析の次の分析内容が、 n 段階目のマススペクトル測定結果を得た際に、 $n-1$ 段階目のマススペクトルにおいて選定した、或る m/z

値を持つイオンピークとは異なる m/z 値を持つイオンピークを、 $n-1$ 段階目のマススペクトル測定結果から選定および解離し、再度 n 段階目のマススペクトル質量分析測定することを特徴とする質量分析システム。

- 5 5. 請求の範囲第1項において、前記一致度判定手段は所定の裕度或いは範囲内で一致するか否かを判定することを特徴とする質量分析システム。

- 10 6. 質量分析装置の測定対象となる物質をイオン化するイオン化手段、前記イオン化手段により生成されたイオン種の中から特定の質量対電荷比を持つイオン種を選択して解離させ、測定対象となるイオン種の選択と解離および測定を複数階繰り返す質量分析手段とを有する質量分析システムにおいて、

- 15 前記質量分析手段により得られた n 段階目のイオンの質量対電荷比に対する測定強度のピークに関する情報を取得する質量分析データ取得手段と、前記質量分析データ取得手段が取得したイオンの質量分析データに基づいて同位体ピークを判定する同位体ピーク判定手段と、前記同位体ピーク判定手段により判定された同位体ピークに基づき n 段階目の次の分析内容を判定する次分析内容判定手段とを有することを特徴とする質量分析システム。

- 20 7. 請求の範囲第1項に記載の、予め指定されたイオン種の特性データとは、質量分析の前処理の段階で、同位体でラベル化された試料と同位体ラベル化されない試料が混合された場合、同位体でラベル化された試料由来のイオンの特性データとすることを特徴とする質量分析システム。

- 25 8. 試料をイオン化するイオン源と、前記試料をイオン化したイオンの1次質量分析及び前記1次質量分析の後に前記イオンを解離させて生じた解離イオンの2次質量分析を行う質量分析部と、分析対象外イオンを前記1次質量分析より前に排除するための高周波電圧を印加する高周波電源と、前記分析対象外イオンの排除命令を前記高周波

電源に出力する制御部とを有することを特徴とする質量分析システム。

9. 前記制御部は更に、前記1次質量分析の後に前記2次質量分析の対象となる分析対象イオンを選択する手段を有することを特徴と
5 請求の範囲第8項に記載の質量分析システム。

10. 前記分析対象イオン及び前記分析対象外イオンを指定するための画面表示部を有することを特徴とする請求の範囲第8項に記載の質量分析システム。

11. 前記イオンをトラップするトラップ部が設置され、前記トラ
10 ップ部は、前記高周波電源により、前記分析対象外イオンを前記1次質量分析より前に排除するための高周波電圧を印加されることを特徴とする請求の範囲第8項に記載の質量分析システム。

12. 分析対象候補物質のデータ系列を選択するための選択部と、
前記分析対象候補物質のデータ系列について検索するための第1の
15 データベースとを更に有し、前記制御部は、前記分析対象候補物質のデータ系列について検索された物質を解離させて生成された解離イオンを質量分析させる指令を出し、前記質量分析部は前記制御部からの指令に基づき前記検索された物質由来のイオンの質量分析を行うことを特徴とする請求の範囲第8項に記載の質量分析システム。

13. 前記第1のデータベースは、外部のデータベースへと通信することにより、前記分析対象候補物質のデータ系列についてファイル更新することを特徴とする請求の範囲第12項に記載の質量分析システム。

14. イオン源と、質量分析部と、高周波電源とを具備する装置を用い、前記イオン源にて試料をイオン化する工程と、前記イオン化したイオンの中から分析対象外イオンを前記高周波電源を用いることにより選択的に排除する工程と、前記排除する工程の後に前記質量分析部において前記イオンの1次質量分析を行う工程と、引き続き前記イオンを解離させて生じた解離イオンの2次質量分析を行う工程と
25

を有することを特徴とする質量分析方法。

15 15. 前記質量分析部において、前記1次質量分析の後に前記2次質量分析の対象となる分析対象イオンを選択的に解離させ、生じた解離イオンを2次質量分析することを特徴とする請求の範囲第14項に記載の質量分析方法。

10 16. 分析対象候補物質のデータ系列が記録された第1のデータベースと制御部とを更に具備する前記装置を用い、前記制御部で前記質量分析部より入力される前記1次質量分析のデータについて、前記第1のデータベースに含まれるデータと一致する前記1次質量分析のデータを検索し、前記一致したデータのイオンを選択的に解離させ、生成される解離イオンを前記質量分析部で前記2次質量分析をすることを特徴とする請求の範囲第14項に記載の質量分析方法。

15 17. 前記第1のデータベースには、前記分析対象候補物質のデータが、少なくともヒューマンとその他の種を含んだ種ごとのデータ系列として構成されることを特徴とする請求の範囲第16項に記載の質量分析方法。

20 18. 前記高周波電源は、前記第1のデータベース内のデータと一致しないイオンを前記1次質量分析より前に排除するために高周波電圧を印加し、前記制御部は、前記一致しないイオンの前記排除と、前記分析対象イオンの前記1次質量後の前記解離及び前記2次質量分析とを実行させる指令を出すことを特徴とする請求の範囲第16項に記載の質量分析方法。

25 19. 前記第1のデータベースには、分析対象候補物質のデータが、少なくともヒューマンとその他の種を含んだ種ごとのデータ系列として構成されることを特徴とする請求の範囲第18項に記載の質量分析方法。

20. 分析対象候補外物質のデータが記録された第2のデータベースを更に具備する前記装置を用い、前記1次質量分析前に、前記第2のデータベースに含まれるデータと一致する分析対象外イオンを除

去することにより、分析対象イオンを選択的に前記一次質量分析することを特徴とする請求の範囲第16項に記載の質量分析方法。

21. 前記高周波電源は、前記第2のデータベースのデータと一致する分析対象外イオンを前記1次質量分析より前に排除するために高周波電圧を印加し、前記制御部は、前記分析対象外イオンの前記排除と、前記分析対象イオンの前記1次質量後の前記解離及び前記2次質量分析とを実行させる指令を出すことを特徴とする請求の範囲第20項に記載の質量分析法。

22. 前記イオンを構成とする試料に内部標準物質を添加し、分析対象物質の定量を行うことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の質量分析方法。

23. 試料をイオン化するイオン源と、分析対象候補物質のデータ系列が記録された第1のデータベースと、前記第1のデータベース内のデータと一致する分析対象イオンを選択する指令を出す制御部と、前記試料をイオン化したイオンを1次質量分析し、かつ前記選択された分析対象イオンの解離により生成された解離イオンを2次質量分析する質量分析部とを有することを特徴とする質量分析装置。

24. 高周波電源を更に有し、前記高周波電源は、高周波電圧印加により前記第1のデータベース内のデータと一致しないイオンを前記1次質量分析より前に排除し、前記制御部は、前記一致しないイオンの前記排除と、前記分析対象イオンの前記1次質量後の前記解離及び前記2次質量分析とを実行させる手段を有することを特徴とする請求の範囲第23項に記載の質量分析装置。

25. 高周波電源を更に有し、前記高周波電源は、高周波電圧印加により前記第2のデータベースのデータと一致する分析対象外イオンを前記1次質量分析より前に排除し、前記制御部は、前記分析対象外イオンの前記排除と、前記分析対象イオンの前記1次質量後の前記解離及び前記2次質量分析とを実行させる手段を有することを特徴とする請求の範囲第24項に記載の質量分析装置。

要 約 書

本発明の目的は、タンパク質やペプチドをタンデム質量分析により、構造解析する際、既に計測済みの、多量に発現するタンパク質由来のペプチドイオンをタンデム質量分析ターゲットとして回避し、これまで分析が困難であった微量なタンパク質由来のペプチドなどをタンデム質量分析ターゲットとして自動的に、測定の実時間内に判定処理することである。

本発明では、上記課題を、既に計測した蛋白質、及び、それに由来するペプチドデータを内部データベースに自動格納し、それらと計測データを高精度に照合、同位体ピーク判定することにより、未計測のペプチドピークを、次のタンデム分析ターゲットとして選定する処理を計測の実時間内に実施し、同じタンパク質由来のペプチドの重複計測を回避する。

本発明の上記手段により、多段階解離して質量分析 (MS^n) する際、 MS^n の各段階において、 MS^n スペクトルに含まれる情報を有効に活用し、次の分析内容の判定、 MS^{n+1} 分析を実施する際の親イオンの選定などの分析フローの最適化を、測定の実時間内に、高効率、かつ、高精度に実施する自動判定するシステムであるため、計測の無駄なく、ユーザの欲するターゲットのタンデム質量分析が可能となる。